



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**FARKLI LİPİT İÇERİKLİ DİSLİPİDEMİK
BİREYLERDE SERUM oxLDL ve sLOX-1
DÜZEYLERİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU
ile İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Ceren PEKŞEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

27.02.2025

Ceren PEKSEN

[Redacted Signature]

İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu güzel günlere gelmemde en büyük emeğe sahip, bana her daim yol gösteren canım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim hayatım süresince akademik ve insani yönüyle daima kendime örnek aldığım; tüm bu süreçte bilgi, deneyimlerini ve desteğini benden esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Asım ÖREM'e,

Tüm süreç boyunca her ihtiyacım olduğunda yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak ilerlememi sağlayan çok değerli hocalarım Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN'a ve Doç. Dr. Serap ÖZER YAMAN'a,

Eğitim sürem içerisinde emekli olan hocamız Sayın Prof. Dr. Orhan DEĞER'e,

Lisansüstü eğitim hayatım süresince her bakımdan bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU, Prof. Dr. S. Caner KARAHAN, Prof. Dr. Ahmet ALVER, Prof. Dr. Birgül VANİZOR KURAL, Prof. Dr. Ahmet MENTEŞE, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN'a,

Lisansüstü eğitim hayatım ve özellikle tez sürecimde her koşulda yanımda olan arkadaşlarım Sera ŞAHİN, Ayşe TEKİN ve Feride Mehtap YÜCEL'e

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm araştırma görevlisi, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve desteklerini esirgemeyen çok sevgili annem ve babama, her koşulda yanımda olan kardeşime en içten şekilde teşekkür ederim.

Ceren PEKŞEN

Bu tez çalışması KTÜ BAP TYL-2024-11152 numaralı proje bütçesi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

xi

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xii

ÖZET

xiv

ABSTRACT

xv

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Lipoproteinlerin Genel Özellikleri

3

2.1.1. Şilomikron (ŞM)

3

2.1.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL)

4

2.1.3. Orta Yoğunluklu Lipoprotein (IDL)

4

2.1.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

4

2.1.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

5

2.2. Dislipidemi

5

2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

6

2.4. Ateroskleroz Patogenezi ve Hipotezler

6

2.4.1. Hipotezler

6

2.4.2. Patogenezi

7

2.4.3. Okside LDL ve Önemi

8

2.4.4. oxLDL-LOX-1 İlişkisi

9

2.4.5. oxLDL-CD36 İlişkisi

11

2.5. Endotel

12

2.5.1. Endotel Hücrelerinin Fizyolojik Fonksiyonları

12

13

2.5.3. Endokan ve Endotel Disfonksiyonu	14
2.5.4. Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1)	15
2.5.5. İnterlökin-6 (IL-6)	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Gereç	18
3.1.2. Laboratuvar Çalışmasında Kullanılan Ticari Kitler	18
3.2. Yöntem	19
3.2.1. Çalışma Grubu	19
3.2.2. Lipit, Lipoprotein, CRP, ALT, AST, BUN, Kreatinin, İnsülin ve Glukoz Düzeylerinin Ölçümü	20
3.2.3. Serum oxLDL Değerlerinin Ölçümü	21
3.2.4. Serum Soluble Lektin Benzeri Oksitlenmiş LDL Reseptörü-1 (LOX-1) Değerlerinin Ölçümü	21
3.2.5. Serum CD36 Değerlerinin Ölçümü	22
3.2.6. Serum Endokan Değerlerinin Ölçümü	23
3.2.7. Serum İnterlökin-6 (IL-6) Değerlerinin Ölçümü	23
3.2.8. Serum VCAM-1 Değerlerinin Ölçümü	24
3.3. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	25
4. BULGULAR	26
4.1. Normolipidemik ve Dislipidemik Bireylere Ait Antropometrik Ölçümler, Lipit, Lipoprotein, oxLDL, LOX-1, CD36, Endotelyal Kaynaklı Faktörler ve İnflamatuvar Parametreler	26
4.2. Hiperkolesterolemik ve Normokolesterolemik Bireylere Ait Antropometrik Ölçümler, Lipit, Lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, Endotelyal Kaynaklı Faktörler ve İnflamatuvar Parametreler	28
4.3. Hipertrigliseridemik ve Normotrigliseridemik Bireylere Ait Antropometrik Ölçümler, Lipit, Lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, Endotelyal Kaynaklı Faktörler ve İnflamatuvar Parametreler	30
4.4. Normokolesterolemik ve Hiperkolesterolemik Çalışma Grubunun Trigliserit Değerlerine Göre Antropometrik Ölçümler, Lipit, Lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, Endotelyal Kaynaklı Faktörler ve İnflamatuvar Parametreler	32

4.5. Çalışmaya Katılan Bireylere Ait Korelasyon Bulguları	36
4.6. Çalışmaya Ait ROC Analizi Bulguları	40
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
6. KAYNAKLAR	51
EKLER	64
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi	65
EK 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Hasta Gönüllü)	66
EK 3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Sağlıklı Gönüllü)	69
ÖZGEÇMİŞ	72



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Laboratuvar çalışmalarında kullanılan malzeme ve cihazlar	18
Tablo 2. Laboratuvar çalışmasında kullanılan ticari kitler	18
Tablo 3. Normolipidemik ve dislipidemik bireylerde antropometrik ölçümler, lipit, lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametrelerin düzeyleri	26
Tablo 4. Normokolesterolemik (NK) ve hiperkolesterolemik (HK) bireylerde antropometrik ölçümler, lipit, lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametrelerin düzeyleri	29
Tablo 5. Normotrigliseridemik (NTG) ve hipertrigliseridemik (HTG) bireylerde antropometrik ölçümler, lipit, lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36 endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametrelerin düzeyleri	31
Tablo 6. Total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarına göre oluşturulan çalışma grubunun antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal bulguları	33
Tablo 7. Total çalışma grubuna ait lipit, lipoprotein düzeyleri, oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametrelerin düzeyleri	35
Tablo 8. Total çalışma grubunda serum oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon bulguları	37
Tablo 9. Dislipidemik grupta oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon bulguları	38
Tablo 10. Hiperkolesterolemik grupta oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon bulguları	39
Tablo 11. Hipertrigliseridemik grupta oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon bulguları	40

Tablo 12	Normolipidemik ve dislipidemik gruplar için ROC analizi	41
Tablo 13.	Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruplar için ROC analizi	41
Tablo 14.	Normotrigliseridemik ve hipertrigliseridemik gruplar için ROC analizi	42



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	LOX-1'in metaloproteazlar tarafından parçalanması	10
Şekil 2.	Endokanın bölgesel özellikleri	15
Şekil 3.	Çalışma grupları şeması	20
Şekil 4.	oxLDL standart grafiği	21
Şekil 5.	sLOX-1 standart grafiği	22
Şekil 6.	CD36 standart grafiği	22
Şekil 7.	Endokan standart grafiği	23
Şekil 8.	IL-6 standart grafiği	24
Şekil 9.	VCAM-1 standart grafiği	24
Şekil 10.	Dislipidemik bireylerde normolipidemik bireylere göre ortalama sLOX-1 ve CD36 seviyeleri ve kat artışları	28
Şekil 11.	Endokana göre ayrılmış çeyrekliklerde 1.çeyrekliğe göre oxLDL x sLOX-1 Kat artışı	36
Şekil 12.	Normolipidemik ve dislipidemik gruplar için oxLDL, Endokan ve sLOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri	40
Şekil 13.	NK ve HK gruplar için oxLDL, Endokan ve sLOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri	41
Şekil 14.	NTG ve HTG gruplar için oxLDL, Endokan ve sLOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri	42

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ALT	Alanin aminotransferaz
AP-1	Aktivatör protein-1
Apo	Apolipoprotein
AS	Ateroskleroz
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AST	Aspartat aminotransferaz
BAP	Bilimsel araştırma projesi
Bcl-2	B hücreli lenfoma- 2
BUN	Kan üre azotu
CAM	Hücre adezyon molekülleri
CD36	Farklılaşma Kümesi-36
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CRP	C-reaktif protein
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EDRF	Endotel kaynaklı gevşetici faktör
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ESM-1	Endotele spesifik molekül-1
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalıkları
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LCAT	Lesitin kolesterol açıl transferaz
LO	Lipoksijenazlar
ICAM-1	Hücreler arası adezyon molekülü-1
IL-6	İnterlökin- 6
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein

LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
sLOX-1	Soluble lektin benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-1
MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinazı
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
MPO	Miyeloperoksidaz
NADPH oksidaz	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
NF-κB	Nükleer faktör-kappa B
oxLDL	Okside düşük yoğunluklu lipoprotein
ROS	Reaktif oksijen türleri
SKB	Sistolik kan basıncı
ŞM	Şilomikron
TG	Trigliserit
TK	Total kolesterol
TNF-α	Tümör nekroz faktör – α
UV	Ultraviyole
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülleri-1
VEC	Vasküler endotel hücreleri
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VSMC	Vasküler düz kas hücreleri
XO	Ksantin oksidaz

Simgeler

α	Alfa
β	Beta
Δ	Delta
γ	Gama
μ	Mikro
~	Yaklaşık

Formüller

O₂⁻	Süperoksit
----------------------------------	------------

ÖZET

Farklı Lipit İçerikli Dislipidemik Bireylerde Serum oxLDL ve sLOX-1 Düzeylerinin Endotel Disfonksiyonu ile İlişkisinin İncelenmesi

Dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) için en önemli risk faktörlerindendir. Ateroskleroz sürecinde okside düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL) oluşur. oxLDL, lektin benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 (LOX-1) gibi çöppü reseptörler ile hücre içerisine alınarak köpük hücresi oluşur. Endotel disfonksiyonu sonucu endokan sentezi artar. Bu çalışma, farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde serum oxLDL ve soluble LOX-1 (sLOX-1) düzeylerinin endokan ile ilişkisini incelemek amacıyla yapıldı.

Çalışma grubu; dislipidemik (n=118) ve normolipidemik (n=39) bireylerden oluşmaktadır. Bireylerin 12 saatlik açlığını takiben alınan kan örneklerinden elde edilen serum numuneleri kullanılabildiği kadar -80 °C’de saklandı. Bireylerin antropometrik ölçümleri alındı ve biyokimyasal parametreleri ölçüldü. oxLDL ve reseptörlerinden sLOX-1 ve CD36 seviyeleri, inflamasyon belirteçlerinden interlökin-6 (IL-6) seviyeleri, endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak endokan ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeyleri enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile belirlendi.

Dislipidemik grup ve alt gruplarında: oxLDL, sLOX-1, CD36, IL-6, CRP, endokan ve VCAM-1 parametreleri anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). Dislipidemik bireylerde sağlıklı bireylere göre sLOX-1, CD36’ya göre daha yüksek kat artışı gösterdi. oxLDL ve sLOX-1 artış katlarının çarpımı parametresi endotelyal hasarla ilişkiyi değerlendirmede kullanıldı. Bu parametrede, endokana göre oluşturulan çeyrekliklerde, 1. çeyrekliğe göre diğer çeyrekliklerde progresif bir artış gözlemlendi. Parametreler arası en güçlü korelasyon total çalışma grubunda (n=157) gözlemlendi.

Sonuç olarak oxLDL ve reseptörlerinin düzeyleri dislipidemik bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı artmış ve bu değişim endotelyal disfonksiyon ile yakın ilişki göstermiştir. Bu ilişkinin kombine hiperlipidemik bireylerde daha belirgin olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Dislipidemi, Endotel Disfonksiyonu, Kardiyovasküler hastalıklar, Okside LDL

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship of Serum oxLDL and sLOX-1 Levels with Endothelial Dysfunction in Dyslipidemic Individuals with Different Lipid Content

Dyslipidemia is one of the most important risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) is formed in the process of atherosclerosis. oxLDL is taken into the cell by scavenger receptors such as lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) and foam cell is formed. Endothelial dysfunction results in increased endocan synthesis. This study was conducted to investigate the relationship between serum oxLDL and soluble LOX-1 (sLOX-1) levels and endocan in dyslipidemic individuals with different lipid content.

The study group consisted of dyslipidemic (n=118) and normolipidemic (n=39) individuals. Serum samples obtained from blood samples taken after 12 hours of fasting were stored at -80 °C until use. The levels of oxLDL and its receptors sLOX-1 and CD36, inflammation markers interleukin-6 (IL-6), endocan and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) levels associated with endothelial dysfunction were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

In the dyslipidemic group and its subgroups: oxLDL, sLOX-1, CD36, IL-6, CRP, endocan and VCAM-1 parameters showed a significant increase ($p<0.05$). In dyslipidemic individuals, sLOX-1 showed a higher fold increase compared to CD36 more than healthy individuals. The product of the fold increase in oxLDL and sLOX-1 was used to evaluate the relationship with endothelial damage. In this parameter, a progressive increase was observed in the quartiles formed according to endocan in the other quartiles compared to the first quartile. The strongest correlation between parameters was observed in the total study group (n=157).

In conclusion, the levels of oxLDL and its receptors were significantly increased in dyslipidemic individuals compared to healthy individuals and this change was closely associated with endothelial dysfunction. This relationship was more pronounced in combined hyperlipidemic individuals.

Keywords: Atherosclerosis, Dyslipidemia, Endothelial Dysfunction, Cardiovascular diseases, Oxidized LDL

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) dünyadaki ölüm sebepleri arasında 1. sırada yerini almaktadır (1). Ülkemizde de benzer bir durum görülmektedir. ASKVH için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında yaş, cinsiyet, genetik gibi değiştirilemeyen risk faktörleri ve obezite, sigara kullanımı, yetersiz fiziksel aktivite, dislipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi düzeltilebilir risk faktörleri bulunmaktadır (2-4). Bu risk faktörleri arasında dislipidemi yapılan çalışmalarla ilaç ve diyet tedavisinin başlıca odağında olup bu konuda yapılan çalışmalar güncelliğini korumakta ve her geçen gün artmaktadır. ASKVH'nin etiyopatogenezindeki faktörlerin ortaya konulması ve bu konuda tedaviyi etkileyecek çalışmalara yön verilmesi açısından önem göstermektedir (5).

Uzun yıllar içeren çalışmalarda LDL-K'nin yaklaşık 1 mmol azaltılması (~40 mg/dL) vasküler olayların gelişimini %20-25 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (6). Bu ve benzer bulgulardan yola çıkarak dislipideminin ateroskleroz (AS) gelişimindeki etkisinin patofizyolojik mekanizmaları ortaya koymada oldukça önemli olduğu görülmekte ve bu konuyla ilişkili çalışmalar günümüzde yoğun bir şekilde devam etmektedir. LDL-K'nin AS gelişim sürecindeki etkin rolünün okside olmuş formu ile (okside LDL/oxLDL) köpük hücresi oluşumu üzerinden gösterdiği bilinmektedir. Aynı zamanda yapılan çalışmalar kandaki oxLDL düzeyleri ile KVH riski arasında da yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir (7, 8).

Okside LDL, makrofajlar üzerinde bulunan başlıca LOX-1 ve CD36 gibi çöpçü reseptörler üzerinden köpük hücresi oluşumuna etki ederken endotel disfonksiyonunun bu tabloya eşlik ettiği ve hatta AS gelişimine ilk cevap veren hücreler olduğu bilinmektedir (9, 10). Böylelikle endotel disfonksiyonu AS gelişiminin ana parçasını oluşturmaktadır (11).

Endotel disfonksiyonu ile AS süreci arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunur. Yapılan son çalışmalarla endotel hücre yüzeyindeki hasara bağlı olarak çöpçü reseptörlerden biri olan LOX-1'in sentez ve salgısının diğer çöpçü reseptörlere kıyasla belirgin bir şekilde arttığı ve oxLDL'yi bağlayarak endositoz yoluyla hücre içerisine aldığını göstermektedir (12). Devam eden süreç oxLDL birikimine bağlı olarak inflamasyona, köpük hücresi gelişimine ve aterosklerotik plak oluşumuna kadar ilerlemektedir (8).

Literatürdeki bu bilgilerin ışığı altında endotel yüzeyindeki oxLDL-sLOX-1 etkileşiminin endotel hücre fonksiyon ve yapı bütünlüğüyle ilişkisini, özellikle dislipidemik şartlar altında bu durumun literatürde değerlendirilmediği görülmektedir. Konu hakkındaki

bu eksikliği kapamak amacıyla bu çalışmada farklı dislipidemik bireylerde (hiperkolesterolemik/hipertrigliseridemik/kombine hiperlipidemik tip) serum oxLDL-sLOX-1 düzeylerinin belirlenmesi ve bunun başta endokan düzeyleri olmak üzere diğer endotel kaynaklı belirteçler incelenerek endotel fonksiyonu ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipoproteinlerin Genel Özellikleri

Plazma lipoproteinleri, kolesterol, ester kolesterol (EK), fosfolipid (FL) ve trigliserid (TG) gibi suda çözünmeyen lipidlerin dolaşımında taşınabilmesi için apolipoproteinler olarak adlandırılan proteinler ile birleşerek oluşturdukları suda çözünür makromoleküllerdir (13, 14). Lipoproteinlerin yapısı ve işlevinin temel bileşenleri olan apolipoproteinler (Apo), lipoproteinlerin sentezi, yapı bütünlüğü ve çözünürlüğünün sağlanması, reseptörler için ligand olma özelliği ve metabolik düzenleme gibi birçok hücreyel olayda önemli role sahiptir. Lipoproteinler, insan vücudundaki lipidlerin metabolik dengesinin korunmasında esastır (15). Lipoproteinler, diyetle alınan ekzojen lipidlerin ince bağırsaktan dokulara taşınmasında ve karaciğer kaynaklı endojen lipidlerin periferik dokulara taşınmasında rol alırlar. Ayrıca ekstrahepatik dokulardaki fazla kolesterolün karaciğere taşınmasında (ters kolesterol taşınması) önemli rol oynarlar (16). Lipoproteinler, yoğunluk, lipid ve apoprotein bileşimi bakımından farklılık gösteren birçok alt türü içermektedir. Klinik olarak incelenen ve KVH riski açısından önem gösterilen ana lipoproteinler: Şilomikron (ŞM), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak incelenmektedir (17).

2.1.1. Şilomikron (ŞM)

Şilomikronlar, en düşük dansiteye ve en büyük boyuta sahip lipoproteinlerdir. ŞM, aynı zamanda en yüksek lipid ve en düşük protein oranını içerir (18). Şilomikronlar diyetle alınan TG'nin, kolesterolün ve yağda çözünen vitaminlerin periferik dokulara ve karaciğere taşınmasında rol oynayan, bağırsak mukoza hücreleri tarafından üretilen lipoproteinlerdir (16, 19). Şilomikronun sentezi için gerekli olan integral apolipoprotein ApoB-48'dir. Başlangıçta dolaşıma çıkan ŞM'lar olgunlaşmamış formdadır. Daha sonra dolaşımda yapılarına HDL'den ApoC-II ve Apo-E gibi apoproteinleri alarak olgun ŞM formuna dönüşürler. ŞM'nin yüksek TG bileşeni, ekstrahepatik dokularda endotel hücrelerinin lipoprotein lipazın ApoC-II ile aktive edilmesi sonucu hidrolize edilir. Bunun sonucunda gliserol ve yağ asit molekülleri açığa çıkar (20). Gliserol molekülleri karaciğerde metabolize edilirken yağ asitleri dokulara alınarak metabolize edilir. Periferik dokularda TG'nin büyük ölçüde parçalanması sonucunda, partikül boyutu daha küçük olan ŞM kalıntıları oluşur. Şilomikronlarla karşılaştırıldığında bu partiküller kolesterol bakımından zengin ve pro-aterojeniktir (21).

2.1.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL)

VLDL karaciğer tarafından üretilir ve endojen lipitlerin dolaşımında taşınmasından sorumludur. VLDL'nin yapısında %90 üzerinde lipit bulunurken bu lipit içeriğinin %55-80'ini TG'ler oluşturur. VLDL ile ilişkili başlıca apolipoproteinler B-100, C-I, C-II, C-III ve E'dir (21). LPL, ekstrahepatik dokularda VLDL'nin yapısında bulunan Apo C-II üzerinden aktifleştirilir. Bunun sonucunda VLDL yapısındaki TG'nin büyük bir kısmı parçalanır. Parçalanma sonucunda oluşan gliserol karaciğerde, yağ asitleri ise dokularda metabolize olur. Böylelikle VLDL'nin yapısındaki TG'in azalmasına bağlı olarak boyutu küçülür ve Apo C'ye olan afinitesi azalır (22).

2.1.3. Orta Yoğunluklu Lipoprotein (IDL)

IDL, VLDL'nin yapısındaki trigliseritin ekstrahepatik dokularda LPL'nin etkisiyle büyük ölçüde hidrolize edilmesiyle oluşan VLDL kalıntıları olarak da bilinen lipoproteindir. IDL molekülleri hem kolesterol hem de trigliserit açısından zengindir ve pro-aterojenik etkiye sahiptir. IDL, başlıca ApoB-100, ve Apo-E içerir (22, 23). Dolaşımdaki IDL moleküllerinin yarılanma ömrü çok kısadır. Karaciğerde yaklaşık yarısı Apo-E üzerinden LRP ve LDL reseptörlerine bağlanır ve temizlenir. Geri kalan yarısı ise metabolize edilip Apo E'yi kaybettikten sonra düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) dönüşür (16).

2.1.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

LDL plazmadaki kolesterolün büyük bir kısmının taşınmasından sorumlu başlıca lipoproteindir ve toplam plazma kolesterolünün %60-70'ini içerir. LDL, 1.019-1.063 g/ml yoğunluğa ve 22 nm çapa sahip partiküllerdir (24, 25). LDL'nin yapısında bulunan tek apoprotein, LDL reseptörü için ligand görevi gören apo B-100 molekülüdür (26). LDL, kolesterolü adrenal bez, kas ve yağ dokusu gibi çeşitli dokulara taşır. Tüm bu dokular plazma membranlarında ApoB-100'ü tanıyan LDL reseptörlerine sahiptir (27). LDL kolesterol içeriği ve yapısından dolayı yüksek aterojenik özellik gösterir. Bu nedenle LDL-K düzeylerinin tespiti ve tedavide hedef molekül olarak kullanılması çok yaygındır. LDL-K, boyut ve yoğunluk bakımından farklılık gösteren birçok alt türe sahiptir. Küçük, yoğun LDL'nin (sdLDL) koroner kalp hastalığı (KKH) gelişiminde diğer LDL alt türlerinden daha güçlü etki gösterir. Bunlar aşağıdaki gibi özetlenebilir (28):

1. LDL reseptörüne olan afinitesi düşük olduğundan dolaşımda kalma süreleri fazladır.

2. Büyük LDL partiküllerine kıyasla arter duvarından subendotelyal alana daha kolay girerler.

3. Bu partikülleri arter duvarında hapseden intra-arteriyel proteoglikanlara büyük LDL'den daha yüksek afinite ile bağlanır.

4. Daha kolay oksitlenir, bu da makrofajların bu partikülleri daha etkin bir şekilde hücre içine almasını sağlayarak kolesterol birikimine yol açar (29).

2.1.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

HDL molekülünün yarısı lipit yarısı ise proteinden oluşur. Plazmadaki en küçük (5-17 nm) çapa sahip ve en yoğun (1.063-1.210 kg/l) lipoproteindir (30). HDL'deki ana protein olan Apo A-I, karaciğer ve ince bağırsakta sentezlenir ve çok az miktarda membran lipitleri içeren pre- β -HDL olarak salgılanır. HDL, ekstrahepatik dokulardan aldığı serbest kolesterolü, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi tarafından esterleştirmesi sonucu olgun küresel HDL yapısı oluşur. HDL, ekstrahepatik dokulardaki fazla kolesterolün karaciğere taşınmasında (ters kolesterol taşınması (RCT)) kilit rol oynamaktadır. Bu özelliği ile HDL, güçlü bir antiaterojenik etkiye sahiptir. Bunun yanında HDL'nin anti-oksidan kapasitesi, anti-inflamatuar özellikleri ve nitrik oksit arttırıcı aktivitesi olmak üzere çeşitli anti-aterosklerotik özelliklere sahip olduğu yapılan birçok çalışma ile ortaya konulmuştur (31).

2.2. Dislipidemi

Dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişim sürecinde önemli bir risk faktörüdür (5). Dislipidemi, total kolesterol (TK) ve trigliserit (TG) seviyelerinin tek başına veya kombine olarak yüksekliği ile karakterizedir. Lipoproteinlerden LDL ve VLDL yükseklikleri ile HDL seviyelerinin düşüklüğünü içeren primer ve sekonder tablolar da dislipidemi olarak değerlendirilir. Yukarıda bahsedilen dislipidemik durumlar genelde KAH ile ilişkilidir (32, 33). Dislipideminin en yaygın klinik sonucu, total kolesterol ve LDL ile ilişkili hiperkolesterolemidir (34). Hiperkolesterolemi, artmış KVH riski ile ilişkilidir ve ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bu sebeple, özellikle yetişkin popülasyonlarda dislipideminin önlenmesi ve kontrolü, KV olayların azaltılmasına yardımcı olmak için önemlidir (35).

2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

KVH, 2019 yılında dünyada yaklaşık 18,6 milyon ölümle sonuçlanarak mortalite ve morbidite açısından ilk sırada yer almaktadır (1,2). Yaşlanma, cinsiyet veya genetik yatkınlık gibi değiştirilemeyen risk faktörleri KVH'lerin başlangıcında önemli rol oynamaktadır (3). Hipertansiyon, diyabet, obezite, dislipidemi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı ise değiştirilebilecek veya önlenebilecek diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (3,4). Bu risk faktörlerinin, KVH gelişme riskinin >%90'ını oluşturduğu gösterilmiştir. Bu durum, KVH risk faktörlerini azaltan önleyici tedbirlere öncelik verilmesini ve mevcut KVH yükünün hafifletilmesi için gerekli kılmaktadır (5). LDL-K'nin 1 mmol (~40 mg/dL) düşürülmesi KVH olay riskini %20-25 azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle KVH gelişimi üzerine yapılan araştırmaların önemli bir kısmı dislipidemi ateroskleroz gelişimi üzerine odaklanmıştır (6).

2.4. Ateroskleroz Patogenezi ve Hipotezler

Ateroskleroz, dünya çapında vasküler hastalıkların önde gelen nedenlerinden biridir (36). Ateroskleroz terimi, ateros (çok sayıda makrofajın eşlik ettiği yağ birikimi) ve skleroz (düz kas hücreleri [SMC], lökosit ve bağ dokusundan oluşan fibroz tabakası) olmak üzere iki bölümden oluşur (37).

2.4.1. Hipotezler

1. Hasara Yanıt Hipotezi: Bu hipotez ateroskleroz patogenezinin temelinde yaygın bir şekilde kabul görmekte ve yıllar boyunca birçok araştırma konusuna öncülük etmektedir (38). Bozulmuş lipoprotein metabolizması, serbest radikaller, hipertansiyon, diabetes mellitus, genetik değişiklikler, yüksek homosistein seviyesi gibi birçok faktöre bağlı olarak endotelde hasar meydana gelir. Oluşan hasara bağlı olarak endotelial geçirgenlik artar. Vasküler endotel hücreleri (VEC) aktive olur ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), IL-8, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), VCAM-1, E-selektin, P-selektin gibi inflamatuvar molekülleri üretir. Bu moleküller aracılığıyla monositler ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin endotele göçü ve adezyonu artar. LDL-K hasara uğramış endotelden başta transitozis yoluyla kolaylıkla geçerek intima tabakasına girer ve enzimatik ya da non-enzimatik yollarla oksitlenmiş LDL'ye (oxLDL) dönüşür. oxLDL'nin endotel hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi sonucu monositlerin makrofajlara farklılaşması meydana gelir. Daha sonra çöpçü reseptörler aracılığıyla makrofajlar tarafından oxLDL'nin endositozu gerçekleştirilir ve köpük hücreleri oluşur. oxLDL, çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerin ve

büyüme faktörlerinin salınımı uyararak monositlerin endotele göçü ve adezyonunu artırır. İlerleyen süreç düz kaslarda hiperplazinin yanı sıra ekstraselüler fibröz matrisi üretimi ile birlikte aterosklerotik plak oluşumuna kadar devam eder (39).

1. LDL Oksidasyonu Hipotezi: Kan dolaşımında oksidasyona karşı korunan LDL, sub endotelyal alanda modifikasyonuna katkıda bulunan birçok faktöre maruz kalarak modifiye olur. Modifikasyonun ardından LDL'nin, boyut ve fizikokimyasal özellikleri değişerek oxLDL'ye dönüşür. Bu değişiklikler arasında LDL oksidasyonunun ateroskleroz gelişiminde birincil değişiklik olduğuna inanılmaktadır. LDL'nin oksidatif modifikasyonunda NADPH oksidaz, lipoksijenazlar, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) gibi enzimlerin yanı sıra, reaktif oksijen türleri (ROS) etkide bulunur. oxLDL, endotelin aktive olmasına neden olarak pro-inflamatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin salgılanmasını uyarır. Monositler intima tabakasında makrofajlara farklılaşır. oxLDL, makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerine bağlanır ve köpük hücresi oluşumu gerçekleşir. oxLDL, ROS üretimini teşvik etmesi, makrofajların ve diğer immün hücrelerin aktivasyonunu uyarması yoluyla inflamasyon sürecini başlatır. Bu süreci damar duvarına monosit göçü, VSMC'lerin çoğalması ve trombosit aktivasyonu sonrasında aterosklerotik plak oluşumu izler (40).

2.4.2. Patogenez

Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ile başlayan süreçte sub-endotelyal alanda köpük hücresi gelişimini takiben lipid birikimi olup beraberinde büyük arterlerin inflamasyonu ile seyreden sonuçta miyokard enfarktüsü (MI) ve inme gibi klinik komplikasyonlar gösteren bir hastalıktır (41). Ateroskleroz süreci başlangıçta endotel disfonksiyonu ile karakterizedir. Endotel hasara uğradığında, damar duvarları lipid infiltrasyonu, lökosit yapışması, trombosit aktivasyonu ve oksidatif strese yatkın hale gelir. Sub-endotelyal alana giren LDL, çeşitli enzimlerin veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkisiyle oxLDL'ye dönüşür. Hasar görmüş endotel hücreleri VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak monositlerin endotele göçünü ve yapışmasını sağlar (42). İntimaya giren monositler makrofajlara farklılaşır (43). Makrofajlar, üzerinde bulunan çöpçü reseptörler (CD36, LOX-1) vasıtasıyla oxLDL'yi hücre içerisinde biriktirmeye başlar ve köpük hücresi formunu oluşturur. Biriken oxLDL, insülin benzeri

büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörlerinin yanında doğrudan düz kas hücrelerini etkileyen trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) ekspresyonunu ve salgılanmasını artırarak düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve sonuçta aterosklerotik plak oluşumuna neden olur (44).

2.4.3. Okside LDL ve Önemi

OxLDL, LDL'nin lipid parçacıklarında ve LDL partikülünün ana proteini olan Apo B-100'de meydana gelen oksidatif değişiklikleri içeren genel bir terimdir (45). LDL oksidasyonu esas olarak arter duvarının sub-endotelyal boşluğunda meydana gelir (46). Lipidler üzerinde gerçekleşen oksidasyon non-enzimatik olarak ya da arter duvarlarındaki çeşitli enzimler aracılığıyla gerçekleşir. LDL'nin enzimatik ve non-enzimatik modifikasyonları ile LDL partiküllerinin kimyasal özellikleri, fiziksel yapısı ve biyolojik aktivitesi değişir (47).

LDL oksidasyonunun enzimatik olmayan mekanizmalarına, geçiş metal iyonlarının (Fe^{+2} ve Cu^{+2}) varlığında NADPH oksidazlar ve nitrik oksit sentazlar tarafından üretilen serbest radikaller aracılık eder (48). Genellikle, düz kas hücreleri ve makrofajlar başlıca ROS kaynağıdır ve dolayısıyla LDL için ana oksitleyici hücreler olarak algılanmaktadır. Aterosklerozda ROS üretimi ve antioksidan mekanizmalar arasında oluşan dengesizlik nedeniyle ROS üretimi artarak oxLDL oluşumuna katkıda bulunmaktadır (49). oxLDL oluşumundaki enzimatik yollar ise lipoksijenazlar (LO), miyeloperoksidazlar (MPO), ksantin oksidaz (XO), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), siklooksijenazlar ve sitokrom P450 aktivitelerini içerir (40, 50). Bu enzimler arasından miyeloperoksidaz ayrıca ROS üretimi yoluyla enzimatik olmayan lipid peroksidasyonunu da katkıda bulunabilir (50). Gerçekleşen peroksidasyon, fosfolipidlerin ve kolesterol esterlerinin (CE) çoklu doymamış yağ asidi kısımlarında meydana gelmektedir. ApoB ise fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin ile bağlanarak malondialdehit gibi reaktif aldehit ürünleri ve metabolitleri üretir (51).

oxLDL molekülleri, ateroskleroz için anahtar bir biyobelirteçtir ve çeşitli mekanizmalar yoluyla ateroskleroza indüklemektedir (52). Bu mekanizmaların başında intimal hasar oluşumu, lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu gelir (12). Köpük hücresi oluşumu; başlıca makrofajlar olmak üzere endotel hücreleri ile düz kas hücreleri tarafından sentezlenen çöpçü reseptörleri aracılığıyla oxLDL'nin endositozisi ve biriktirilmesi yoluyla gerçekleşmektedir. Bu tür hücrelerin oluşması erken aterosklerotik lezyonların spesifik bir özelliğidir (53, 54). Makrofajlar bu çöpçü reseptörlerden CD36 ve çöpçü reseptör sınıf B

tip-1'i (SR-B1) normal fizyolojik koşullar altında eksprese etmelerine rağmen, LOX-1 ve çöpçü reseptör sınıf A tip-1 (SR-A1) aterojenik uyaranlar ile başta endotelde olmak üzere hücre yüzeyinde sentez ve salgısı artmaktadır (55).

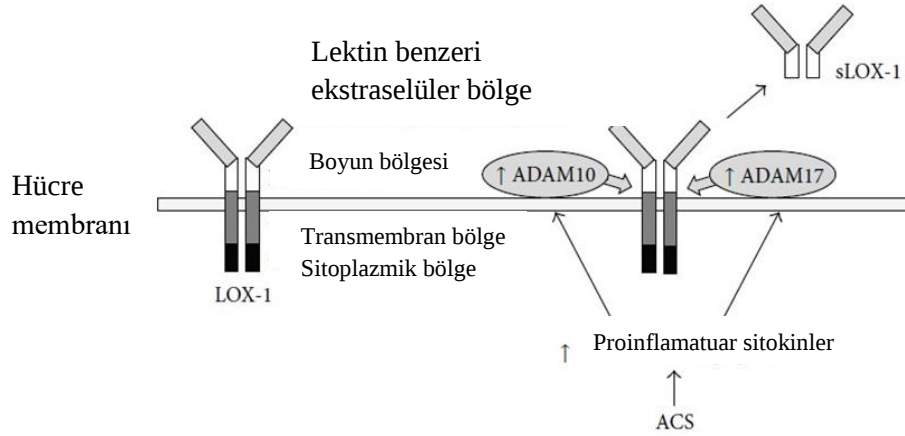
Ayrıca oxLDL, endotelial hücre apoptozunu uyarak endotelial disfonksiyona neden olur (52). oxLDL, endotelial hücrelerde ROS üretimini artırır (56). Aşırı ROS üretimi genellikle nükleer faktör-kappa B (NF-κB), aktivatör protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eden mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) fosforilasyonuna yol açar. Aktifleşen transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenen kaspaz-3, B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) ve diğer apoptozla ilişkili proteinler endotelial hücre hasarına sebep olur (52).

oxLDL, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır ve makrofajların sub endotelial alanın dışına göçünü engeller, böylece aterogeneizde rol oynayan lökositlerin ve proinflatuar faktörlerin sayısı artırılır (44).

2.4.4. oxLDL - LOX-1 İlişkisi

Lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörü-1 (LOX-1), C-tipi lektin reseptör ailesine ait, kromozom 12 üzerinde bulunan 50 kDa ağırlığına sahip tip II transmembran glikoproteindir. (57, 58) E sınıfı çöpçü reseptör ailesinin bir üyesidir (55). LOX-1, kısa bir N-terminal sitoplazmik alan, bir transmembran alan, bir hücre dışı sap bölgesi (boyun bölgesi) ve C-terminalinde bir C-tipi hücre dışı lektin benzeri alan (ligandlara, özellikle oxLDL'ye bağlanmadan sorumludur) dahil olmak üzere dört alandan oluşur (59).

LOX-1 ekspresyonu sabit değildir ve yüzey ekspresyonu oxLDL'ye maruz kalındığında artar (55). Proinflatuar uyaranlar tarafından indüklenen LOX-1'in hücre membranındaki ekstraselüler bölümü ADAM10 ve ADAM17 metaloproteazları tarafından parçalanarak koparılır ve çözünür form olan sLOX- 1'i oluşturur (Şekil 1) (60).



Şekil 1. LOX-1'in metaloproteazlar tarafından parçalanması (Pirillo'dan, 60)

LOX-1, endotel hücreleri tarafından oxLDL için ana çöpçü reseptörü olarak, aynı zamanda makrofajlar, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve trombositler tarafından da eksprese edilir (61, 62). Endotel hücrelerindeki LOX-1 ekspresyonu endotel disfonksiyonunun temel araçlarından biri olarak kabul edilir (55). OxLDL'nin LOX-1'e bağlanması, endotel hücrelerinde NADPH oksidaz enzimini aktive eder ve bu da hücre içi ROS'ta hızlı bir artışa neden olur. Oluşan radikaller arasında özellikle O_2^- radikali sadece hücre içi NO ile reaksiyona girmekle kalmaz, aynı zamanda LOX-1 ekspresyonunu artırarak daha fazla ROS oluşumuna neden olur (63). Dolayısıyla LOX-1 ROS'u, ROS da LOX-1'i artırarak bir kısır döngüye sebep olur.

LOX-1 aracılığıyla oxLDL, birden fazla yolla endotel disfonksiyonuna neden olur. oxLDL-LOX-1 bağlanması, MAPK'ı aktive ederek monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ekspresyonunda ve monosit adezyonunda artışa neden olur. Bu moleküller, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin artan ekspresyonuna ek olarak, aterogeneizde kritik bir adım olan monositlerin makrofajlara göçünü ve farklılaşmasını teşvik eder. oxLDL, LOX-1'in en güçlü aktivatörüdür. oxLDL'nin LOX-1'e bağlanması NF- κ B'yi aktive eder. NF- κ B, LOX-1'e bağlanır ve LOX-1'in ekspresyonunu artırır. LOX-1'e bağlanan NF- κ B aynı zamanda düz kas hücresi proliferasyonuna neden olur ve VCAM-1 ve ICAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını artırarak endotelial monosit ve hücre adezyonunu destekler. Hasara uğrayan endotelde oxLDL-LOX-1 bağlanması intrinsik yolda kaspaz-3 ve kaspaz-9'u aktive ederek, ekstrinsik yolda Fas ekspresyonunu artırarak iki yolla apoptoza neden olur (62).

Normal koşullarda, makrofajlarda eksprese edilen LOX-1, oxLDL alımının %5-10'una katkıda bulunur. Bununla birlikte, proinflatuar durumlarda LOX-1 ekspresyonu artar ve makrofajlar tarafından oxLDL alımının yaklaşık %40'ına katkıda bulunur. Makrofajlar, oxLDL alımını artırarak lipid birikimine ve köpük hücre oluşumuna neden olur. LOX-1 aracılığıyla oxLDL, makrofaj göçünde önemli olan kalpainler gibi hücreye bağı proteazları düzenler ve hücrelerdeki kalsiyum konsantrasyonunu artırarak makrofaj göçünü engeller (59).

LOX-1 başka bir mekanizmada vasküler düz kas hücrelerinde oxLDL bağlanmasıyla birlikte, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörlerinin salınımını indükleyerek vasküler düz kas hücresi proliferasyonuna yol açar (64). Yüksek oxLDL konsantrasyonları Bax gibi pro-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırarak vasküler düz kas hücrelerinin apoptozuna neden olur. Vasküler düz kas hücrelerindeki apoptoz, aterosklerotik plak instabilitesine yol açar (65).

Birçok hücre çeşidinde oxLDL bağlanmasıyla etki gösteren LOX-1 reseptörü günümüzde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından incelenmeye devam etmektedir.

2.4.5. oxLDL - CD36 İlişkisi

CD36 başlıca monositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve trombositler tarafından eksprese edilen SR-B sınıfı çöpçü reseptörüdür (66). CD36 geni kromozom 7 (7q11.2) üzerinde bulunur ve 472 amino asit içeren tek bir peptit zincirinden oluşur (67). CD36'nın yapısında iki transmembran alan, bir hücre dışı bölgesi (ligand bağlayıcı bölgeyi içeren), ve N ve C terminallerini içeren iki kısa sitoplazmik alan bulunur (10). oxLDL partikülleri başta olmak üzere, uzun zincirli yağ asitleri, fosfolipitler, trombospondin ve ileri glikasyon son ürünleri gibi çok çeşitli ligandlar CD36'ya bağlanarak fonksiyon gösterebilir (68).

Makrofajlarda önemli bir çöpçü reseptörü olan CD36, hücrel oxLDL birikiminde ve köpük hücre oluşumunda kritik bir rol oynar. oxLDL, CD36'nın hücre dışı bölgesinde bulunan 157-171. amino asitler arasındaki bölgeye bağlanabilir (69, 70). Makrofajlarda, oxLDL'nin CD36'ya bağlanması yüksek afinite göstermektedir. oxLDL, CD36 ile hücre içisine alınır. oxLDL hücre içine girerek birikmeye başlar ve makrofajlar köpük hücreleri formuna dönüşür. OxLDL ayrıca CD36'nın ana transkripsiyon faktörü olan PPAR- γ için ligand olarak varsayılan oksitlenmiş lipidleri sağlayarak oxLDL alımını daha da artıracak olan CD36 gen ekspresyonunu aktive eder. Bu şekilde, CD36 tarafından oxLDL alımı

zincirleme bir reaksiyonu tetikler ve bir döngü yaratarak CD36'yı köpük hücresi oluşumunda merkezi bir konuma getirir (10, 68).

Köpük hücresi oluşumu devam ederken arter duvarındaki önemli hücrelerden biri olan vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) yapısında meydana gelen anormal değişiklikler aterosklerotik plak oluşumunun ilerlemesine katkıda bulunur. VSMC'lerde eksprese edilen CD36, oxLDL'ye yanıt olarak VSMC proliferasyonu ve göçüne sebep olarak trombogenez için güçlü bir risk faktörü olan arteriyel duvarın kalınlaşmasına (neointima oluşumu) neden olur (68).

Trombositlerde CD36-oxLDL etkileşimi, trombosit aktivasyonuna ve agregasyonuna katkıda bulunur (71). oxLDL CD36 üzerinden, cGMP ve NADPH oksidaz yolunu uyarır ve trombositlerin hiperaktif olmasına neden olur. Sonuçta hızlı trombozu teşvik eder ve damar duvarında hasara sebebiyet vererek aterosklerotik plak gelişim sürecine katkıda bulunur (70, 72).

CD36 fizyolojik koşullar altında da eksprese edilmesine rağmen aterosklerotik süreçte konsantrasyonları önemli derecede artar. Buna ek olarak birçok hücrede oxLDL'nin endositozu yoluyla köpük hücresi oluşumundan plak gelişimine kadar her aşamada rol alarak ateroskleroz sürecinde önemli katkılar gösterir (73).

2.5. Endotel

İnsan vücut ağırlığının >1 kg'ını oluşturan endotelial hücreler, damar sisteminin iç tabakasını oluşturur (74). Endotel hücrelerinin 80 nm kalınlığında bir bazal laminaya (BL) tutunduğu tanımlanmıştır. Luminal membranları doğrudan kan bileşenlerine ve dolaşımdaki hücrelere maruz kalırken, bazolateral yüzeyleri EC'nin kendisi tarafından salgılanan ve hücre membranlarına tutturulan bir glikoprotein bazal membran ile çevre dokulardan ayrılır (75). Endotel, kan dolaşımı ile vücut dokuları arasındaki fiziksel bariyer işlevine ek olarak otokrin, parakrin ve endokrin bir organdır (76, 77). Endotelial hücrelerin metabolizması oldukça dinamik ve değişen çevresel koşullara hızla uyum sağlayabilir (74).

2.5.1. Endotel Hücrelerinin Fizyolojik Fonksiyonları

Endotel, çeşitli vazomotor uyarıların üretilmesi yoluyla vasküler tonusun, lokal kan akışının ve sistemik kan basıncının düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Endotel hücreleri mekanik (örn. kan akışına bağlı kayma stresi) ve kimyasal (örn. asetilkolin, ATP) uyarılara

yanıt olarak vazodilatör faktörler (örn. nitrik oksit (NO), prostasiklin vb.) salgılar ve vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynayan sinyalleri üretir (78).

Endotel tarafından salınan başlıca vazodilatatif madde, endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak tanımlanan nitrik oksittir (NO) (75). NO, tetrahidrobiopterin gibi kofaktörlerin varlığında endotelyal NO sentazın (eNOS) etkisiyle L-arginin'den üretilir ve vasküler düz kas hücrelerine difüze olarak cGMP aracılı vazodilatasyona yol açar (79). NO, inflamatuvar hücreleri endotel yüzeyine çeken ve damar duvarına girişlerini kolaylaştıran sitokinlerin ve hücre adezyon moleküllerinin sentezini ve ekspresyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar özellik gösterir (78).

Endotel kaynaklı diğer vazodilatörler arasında prostasiklin ve bradikinin bulunur. Prostrasiklin, trombosit agregasyonunu inhibe etmek için NO ile birlikte etki gösterir. Bradikinin; NO ve prostasiklin salınımını uyararak trombosit agregasyonunun inhibe edilmesine katkıda bulunur. Bradikinin ayrıca doku plazminojen aktivatörü (t-PA) üretimini uyarır ve bu nedenle fibrinolizde önemli bir rol oynar. Endotel, endotelin-1 (ET-1) ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör maddeler de üretir. Anjiyotensin II sadece vazokonstriktör olarak görev yapmaz, aynı zamanda pro-oksidandır ve endotelin-1 üretimini uyarır (80). Endotelin-1'in ana işlevi, vazokonstriktör aktivitesi yoluyla vasküler tonusun korunmasına katkıda bulunarak organların perfüzyonunu desteklemektir. Fizyolojik koşullar altında ET-1'in plazma konsantrasyonu çok düşüktür ancak hiperglisemi, hiperkolesterolemi, arteriyel hipertansiyon ve yaşlanma gibi bazı yüksek kardiyovasküler risk durumlarında seviyesinin arttığı gösterilmiştir (81).

Endotel hücreleri vasküler homeostazda meydana gelen tüm değişiklikler için ana yanıt vericidir ve vasküler bozuklukların gelişiminin altında yatan mekanizmalarda merkezi bir rol oynar (79).

2.5.2. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, başta NO olmak üzere vazodilatörlerin biyoyararlanımının azalması, buna karşın endotel kaynaklı vazokonstriktör faktörlerin artması ile karakterize edilir. Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun işlevsel özelliğini temsil eden endotele bağlı vazodilatasyonun bozulmasına yol açar. Endotel fonksiyonu bozuldukça vasküler homeostaz bozulur, anti-oksidan ve anti-inflamatuvar etkiler azalır ve lipoproteinlere karşı vasküler geçirgenlik artarak inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun artmasına neden olur (79, 82). KVH gelişim sürecinde endotel disfonksiyonu, aterogenezin tüm aşamalarını

destekleyen proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülatör etkiler gösteren “endotel aktivasyonu” durumunu içerir (83).

Endotelde homeostazın korunmasında başlıca etkili olan NO’nun azalmış seviyeleri bozulmuş endotel fonksiyonu varlığında görülmektedir. Bu durum eNOS aktivitesinin azalmasından ve/veya ROS kaynaklı NO’nun biyoyararlanımının azalmasından dolayı meydana gelebilir (84). EC’lerdeki başlıca ROS kaynağı NADPH oksidaz enzim sistemidir. NADPH oksidaz EC’lerde büyüme faktörleri, sitokinler, kayma stresi, hipoksi ve G-proteinine bağlı agonistler tarafından aktive edilir (85). Oluşan ROS, inflamasyona sebep olarak karaciğer üzerinden C-reaktif protein (CRP) seviyelerini artırır. Artan CRP seviyeleri ise eNOS aktivitesini azaltarak NO seviyelerini düşürür (84).

Aktive olmuş endotel hücreleri tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı yoluyla endotel disfonksiyonunda kritik bir rol oynar. Bu sitokinler endotel hücreleri üzerindeki VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak pro-inflamatuar duruma katkıda bulunur (86). Hücrel adezyon molekülleri, lökositlerin endotel yüzeyine bağlanmasına ve intimaya geçişine aracılık ederek aterosklerozun gelişmesinde önemli bir rol oynar (87).

2.5.3. Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

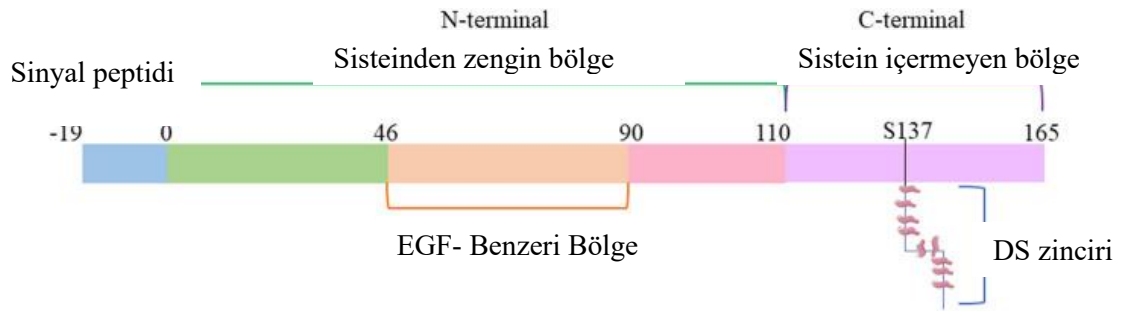
Endotel hücreleri bu süreçte aktive olur ve monositlerin endotele göçü ve adezyonunun farklı adımlarını düzenleyen çeşitli adezyon moleküllerini salgılar (88). VCAM-1, immünoglobulin süper ailesinde bulunan ve aktive olmuş endotel hücrelerinde eksprese edilen 110 kDa ağırlığa sahip bir transmembran glikoproteinidir (89). VCAM-1 özellikle aktive olmuş endotel hücrelerinde üretilir ancak bazı hastalıklarda yüksek düzeyde enflamasyon ve kronik koşullar altında makrofajlar, dendritik hücreler, kemik iliği fibroblastları ve miyoblastlar tarafından da eksprese edilebilir (90). İnsanlarda, VCAM-1 geni kromozom-1 üzerindeki 1p21.2 lokasyonunda bulunur (91). VCAM-1’in ekspresyonu çeşitli pro-inflamatuar sitokinler Tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β), yüksek ROS seviyeleri, oxLDL, 25-hidroksikolesterol ve kayma stresi tarafından indüklenebilir (92).

VCAM-1, hasara uğramış endotele yanıt olarak $\alpha 4\beta 1$ integrin ile etkileşime girerek lökositlerin adezyonunun ve transendotelyal göçün ana düzenleyicisidir. Lökositler üzerinde eksprese edilen $\alpha 4\beta 1$ integrin, endotel hücrelerinin yüzeyindeki VCAM-1’e yapışır ve lökositlerin transendotelyal göçüne izin veren sinyal yollarını aktive eder (90). Böylelikle

lökositlerin endotele yapışması ve sub-endotelyal alana girerek makrofajlara farklılaşmasını takip eden köpük hücresi oluşum süreci başlamış olur (12). VCAM-1 pro-aterosklerotik koşullar altında hızla indüklenen ve aterosklerotik süreçte en fazla eksprese edilen adezyon molekülü olma özelliği ile birçok çalışma tarafından incelenmektedir (89).

2.5.4. Endokan ve Endotel Disfonksiyonu

Endokan, endotel disfonksiyonu ve bu sürece eşlik eden inflamasyonla sıkı sıkıya bağlantılı bir proteoglikandır (93). Endotel hücresine özgü molekül-1 (ECM-1 veya endokan) ilk olarak 1996 yılında insan umbilikal ven endotel hücrelerinde keşfedilmiştir (94). Endokan, endotelyal hücreye özgü molekül-1 (ESM-1) geni tarafından kodlanır ve 50 kDa molekül ağırlığına sahiptir (95, 96). Endokanın olgun fonksiyonel formu, 165 amino asitlik bir protein çekirdeği ve bu protein çekirdeğine serin 137 yoluyla kovalent olarak bağlanmış bir kondroitin/dermatan sülfat (DS) zincirinden oluşur. Protein çekirdeği, 110 amino asit içeren sistein bakımından zengin bir N-terminal bölgesi ve 55 amino asitlik sistein içermeyen bir C-terminal bölgesi içerir. N-terminal bölgesinde endotelyal büyüme faktörü benzeri bir alan ve fenilalanin bakımından zengin bir bölge bulunur (97).



Şekil 2. Endokanın bölgesel özellikleri (Chen'den, 94)

Endokan diğer proteoglikanlarla (PG) karşılaştırıldığında daha özel bir yapıya sahiptir. Ekstraselüler matrikste bulunan PG'lerin çoğu birden fazla glikozaminoglikan (GAG) zinciri içeren nispeten büyük moleküllerdir ancak endokan yalnızca tek bir DS zincirine sahip küçük bir moleküldür. Endokan aynı zamanda çözünür formda salgılanan bir DS'dir ancak hücre zarına veya hücre dışı matrise bağlı olmaması sebebiyle dolaşımda tespit edilebilir ve yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir (94, 97).

Endokan, esas olarak aktive olmuş endotel hücreleri tarafından salgılanır ancak kardiyomiyositler, pulmoner kapillerler, deri, böbrekler ve lenf düğümleri gibi çeşitli hücreler tarafından da eksprese edilir (98). Endokanın sentezi ve salgılanması pro-inflamatuar sitokinler tarafından kontrol edilir. Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), lipopolisakkaritler ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik faktörler tarafından artışı sağlanırken interferon- γ tarafından seviyesi düşürülür (94).

Endokan, hücre göçü ve yapışması, hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyon ile ilgili biyolojik süreçlerin düzenlenmesi için gerekli olan çeşitli modülatörlerle etkileşimde bulunabilir. Endokan vasküler hastalıkların patogeneğinde, inflamasyonda ve endotel disfonksiyonunda rol oynamaktadır (99). Endotel disfonksiyonu, VCAM-1, ICAM-1, P-Selektin ve E-Selektin gibi birçok proinflamatuar faktörün salınımının artmasıyla ilişkilidir. Endokanın sergilediği endotel disfonksiyon özellikleri; lökositlerin göçünün modülasyonu, lökositlerin yapışması ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonu gibi önemli biyolojik olayları içerir. Endokan, lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen-1'e (LFA-1) bağlanarak hücre adezyon moleküllerinin (CAM) endotele tutunmasını sağlar (98, 100).

Endokan, fizyolojik koşullar altında endotel hücrelerinde düşük seviyelerde gözlemlenirken inflamasyon ve anjiyogenez durumlarında seviyesi yükselir. Bu durumda endokan, endotel disfonksiyonu ve patolojik anjiyogenezin bir biyobelirteci olarak düşünülmekte ve KVH öngörücü molekülü olarak incelenmektedir (100, 101).

2.5.5. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, enfeksiyon veya doku hasarı sırasında salınan hem doğuştan gelen hem de adaptif immün yanıtlara katkıda bulunan önemli bir pro-inflamatuar sitokindir. IL-6, makrofajlar ve monositler gibi çeşitli immün hücre tipleri tarafından üretilir. Ayrıca, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere vasküler duvarın ana bileşenleri de önemli IL-6 kaynaklarıdır (102).

IL-6, kaveolin-1 ekspresyonundaki artış yoluyla eNOS aktivitesini inhibe ederek endotelde NO seviyelerinin azalmasına ve devamında endotel disfonksiyon gelişimine katkıda bulunur (103). IL-6, hasara bağlı aktive olmuş endotel hücrelerinde ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin dahil olmak üzere adezyon moleküllerinin endotelyal ekspresyonunu uyarır, böylece immün hücre göçünü ve yapışmasını tetikleyebilir (104). Endotel üzerindeki

birçok etkisine ek olarak, IL-6, vasküler düz kas üzerinde proliferasyon gibi çok sayıda etki göstererek endotel disfonksiyonunun ilerlemesine katkıda bulunur (105).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Laboratuvar Çalışmasında Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

Laboratuvar çalışmalarında kullanılan malzeme ve cihazlar üretici firmalar ile Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Laboratuvar çalışmalarında kullanılan malzeme ve cihazlar

Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	Üretici Firma
-80 Derin Dondurucu	THERMO Electron Corporation
Santrifüj Cihazı	EPPENDORF Centrifuge 5810
İnkübatör	Sheldon Manufacturing S14-2
Vorteks	IKA Vortex 4 Basic
Saf Su Arıtma Cihazı	PURELAB Classic
Mikropleyt Okuyucu	Versa max – Molecular Devices
Mikropleyt Yıkayıcı	BioTek Elx50
Mikrosantrifüj Tüpleri	ISOLAB
Otomatik Pipetler	Thermo Labsystems, SOCOREX
1000 µL Pipet ucu	ISOLAB
200 µL Pipet ucu	ISOLAB

3.1.2. Laboratuvar Çalışmasında Kullanılan Ticari Kitler

Laboratuvar çalışması sırasında kullanılan kimyasal kitler; Üretici firmaları ve lot numaraları ile birlikte Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Laboratuvar çalışmasında kullanılan ticari kitler

Kullanılan Kitler	Üretici Firma	Lot Numarası
sLOX-1 ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory	202404006
CD36 ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory	202405011
ESM-1 ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory	202404006
oxLDL ELISA Kiti	Elabscience	KL16V8FL8624
IL-6 ELISA Kiti	ELK Biotechnology	27027104
VCAM-1 ELISA Kiti	ELK Biotechnology	27027250

3.2. Yöntem

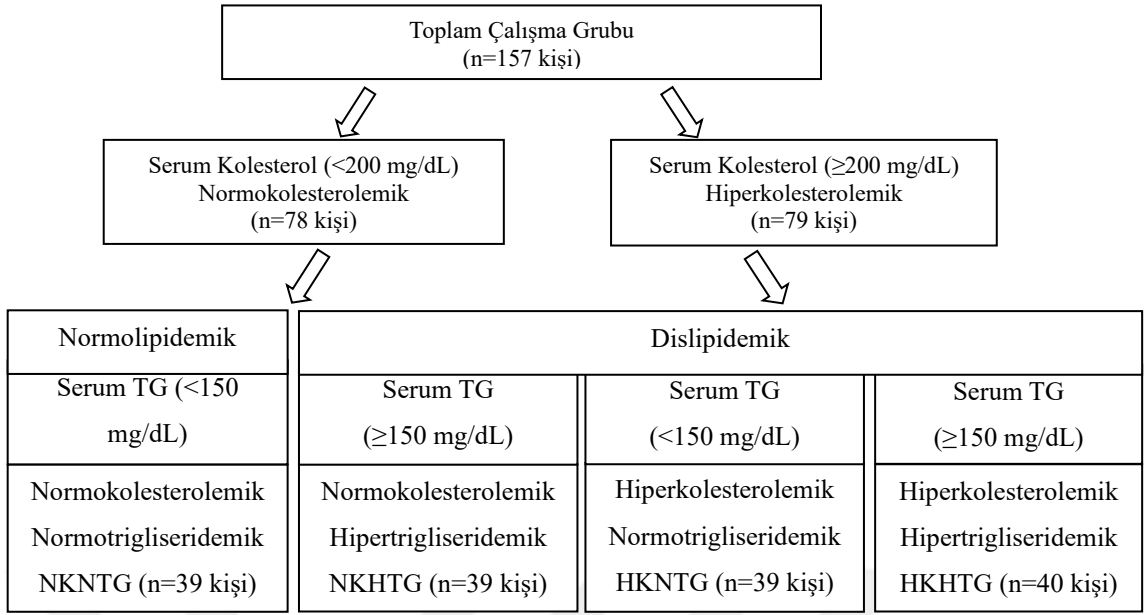
Yapılan bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Biyokimya ABD ve Kardiyoloji ABD tarafından ortak şekilde yürütüldü. Çalışmanın yürütülmesi amacıyla Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 2024/11 protokol numarası ile onay alındı. (Bkz. Etik Kurul Onayı). Yürütülen çalışma kapsamında TYL-2024-11152 proje kodu ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminden, Lisansüstü Tez Proje (BAP06) desteği alındı.

3.2.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubu Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran gönüllü bireyler arasından seçildi. Çalışmamızda özellikle lipit düzeyleri, lipoprotein oksidasyonu ve inflamasyon değerlendirileceği için aşağıdaki sıkı dışlama kriterleri uygulanmıştır. Çalışma kapsamında hamilelik, lipit düşürücü ilaç kullanımı, diyabet, aktif enfeksiyon, akut-kronik böbrek yetmezliği, kanser, akut-kronik karaciğer rahatsızlığı, endokrin ve metabolik bozukluklar, sindirim-emilim bozuklukları, kronik alkol kullanımı dışlama kriteri olarak esas alındı.

Çalışma grubu; “Farklı Lipit İçerikli Dislipidemik Bireylerde Serum Paraoksonaz1 Aktiviteleri ve Bunların Plazma oxHDL ve oxLDL Düzeyleri ile İlişkisi” başlıklı, Etik Kurul Protokol Onay Kodu: 2023/40 numaralı çalışma ile numuneler ortak olarak kullanıldı. Hastaların bir gecelik (12 saat) açlıklarını takiben sabah 8.30-9.00 arasında ön kollarından serum için 5 mL serum separatörlü jelli biyokimya tüpüne ve plazma için antikoagülan olarak etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri 30 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm’de 10 dakika 4°C’de santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum ve plazma örnekleri 1.5 mL kapaklı tüplerde aligotlanarak ayrılmış ve biyokimyasal ölçümler yapılana kadar -80°C örnekler saklanmıştır. ELISA yöntemi ile yapılacak ölçümlerde ayrılmış serum numuneleri kullanmıştır.

Çalışma grubu örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9.7 (Heinrich-Heine Universität, Dusseldorf, Germany) yazılım programı ile hesaplanmıştır. %5 tip 1 hata ile gerçekleştirilecek çalışmanın %90 güce ulaşabilmesi için grubu oluşturan toplam birey sayısı en az 132 olarak bulunmuştur (Normokolesterolemik n= 66, Hiperkolesterolemik n=66). Çalışma grubu toplam 157 bireyden oluşmuş ve lipit düzeylerine göre dağılımları Şekil 3’te gösterilmiştir.



Şekil 3. Çalışma grupları şeması

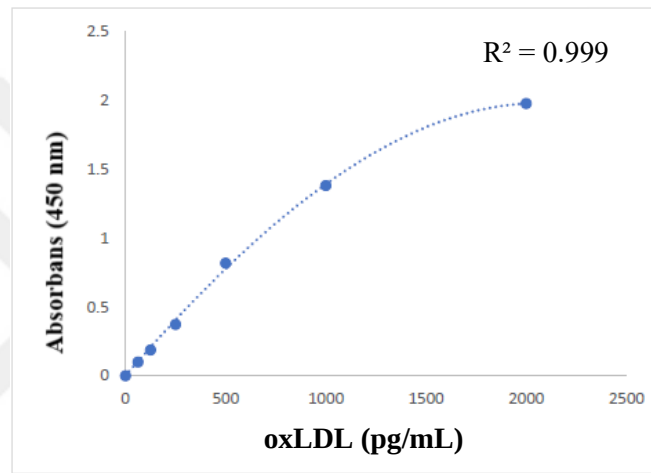
3.2.2. Lipit, Lipoprotein, CRP, ALT, AST, BUN, Kreatinin, İnsülin ve Glukoz Düzeylerinin Ölçümü

Yapılan çalışmada kullanılan rutin biyokimyasal parametrelerin ölçümü Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Bu parametreler: glukoz, insülin, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserit, alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), CRP, kan üre azotu (BUN) olarak belirlendi. Belirlenen rutin biyokimyasal parametrelere ait ölçümler kullanılan cihazlara ait orijinal kitler kullanılarak gerçekleştirildi. Yapılan ölçümlerde Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan ve günlük kalite kontrol prosedürleri gerçekleştirilen Beckman Coulter marka AU 5800 (Shizuoka, Japonya) model otoanalizör kullanıldı. Parametrelerin ölçümünde çeşitli yöntemler uygulandı. Glukoz ölçümü yapılırken enzimatik UV (heksokinaz yöntemi), trigliserit ölçümü için enzimatik kolorimetrik test (lipaz/glisero kinaz), total kolesterol ölçümü için enzimatik kolorimetrik test (kolesterol oksidaz- CHO), HDL-K ve LDL-K ölçümü uygulamasında enzimatik kolorimetrik test yöntemi uygulanırken AST, ALT ve BUN ölçümü için kinetik UV test, CRP ölçümü için immünotürbidimetrik test, kreatinin ölçümü için kinetik kolorimetrik test (Jaffé yöntemi), yöntemi kullanıldı. İnsülin değerleri kemilüminesans immunassay yöntem kullanılarak Siemens marka Immulite 2000 XPi model otoanalizör cihazla ölçüldü. HOMA-IR değerleri

açlık glukoz (mg/dL) ve insülin (μ IU/mL) değerleri çarpımının 405'e bölünmesiyle elde edildi.

3.2.3. Serum oxLDL Değerlerinin Ölçümü

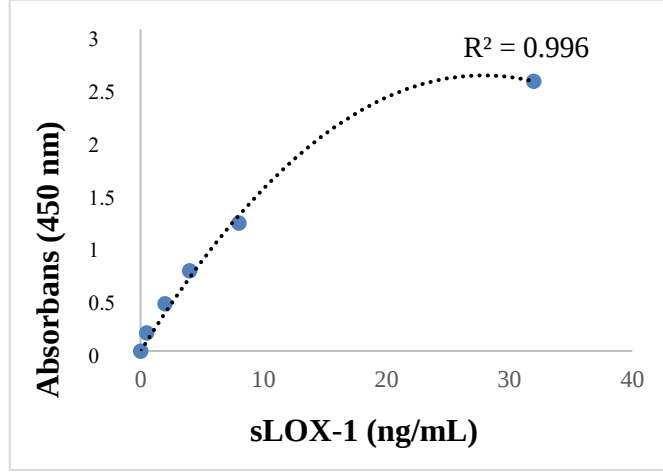
Serum oxLDL değerleri sandviç-ELISA yöntemi (Elabsience, Katalog No: E-EL-H6021, Lot: KL16V8FL8624) kullanılarak belirlendi. Kullanılacak numunelere 500 kat seyreltme işlemi uygulandı. Serum oxLDL konsantrasyonlarının belirlenmesinde standart grafiği kullanıldı (Şekil 4). Sonuçlar pg/mL olarak verildi ve %CV değeri <%10 olarak bulundu.



Şekil 4. oxLDL standart grafiği

3.2.4. Serum Soluble Lektin Benzeri Oksitlenmiş LDL Reseptörü-1 (sLOX-1) Değerlerinin Ölçümü

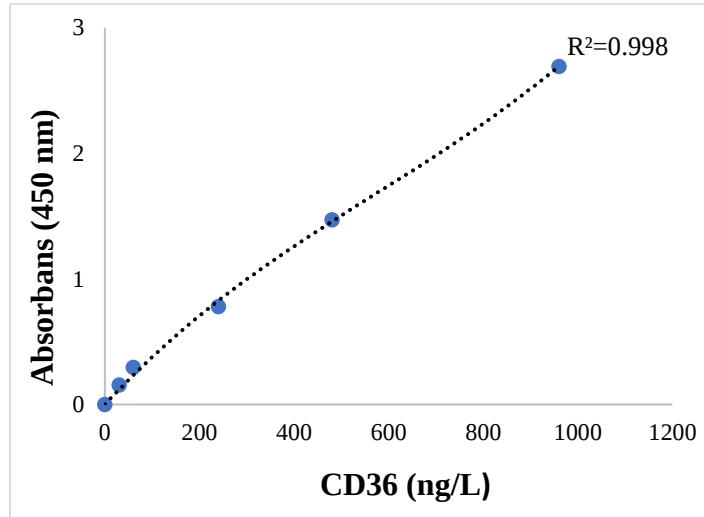
Serum sLOX-1 değerleri sandviç-ELISA yöntemi (BTLab, Katalog No: E3225Hu, Lot: 202404006) kullanılarak belirlendi. Serum sLOX-1 değerlerinin belirlenmesinde kit prosedürüne uygun hareket edildi. Serum sLOX-1 konsantrasyonlarının belirlenmesinde standart grafiği kullanıldı (Şekil 5). Sonuçlar ng/mL olarak verildi ve %CV değeri %7.5 olarak bulundu.



Şekil 5. sLOX-1 standart grafiği

3.2.5. Serum CD36 Değerlerinin Ölçümü

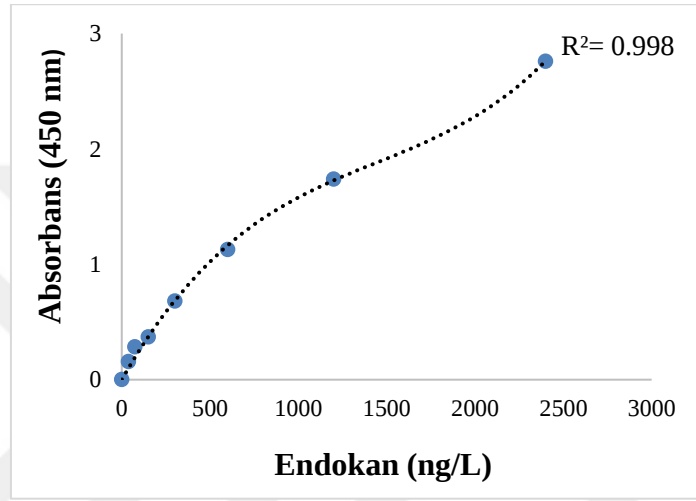
Serum CD36 değerleri sandviç-ELISA yöntemi (BTLab, Katalog No: E3634Hu, Lot: 202405011) kullanılarak belirlendi. Serum CD36 değerlerinin belirlenmesinde kit prosedürüne uygun hareket edildi. Serum CD36 konsantrasyonlarının belirlenmesinde standart grafiği kullanıldı (Şekil 6). Sonuçlar ng/L olarak verildi ve %CV değeri %2.5 olarak bulundu.



Şekil 6. CD36 standart grafiği

3.2.6. Serum Endokan Değerlerinin Ölçümü

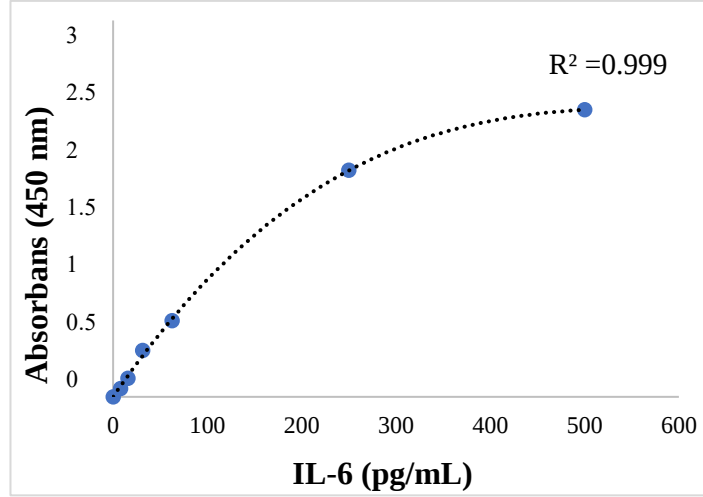
Serum Endokan değerleri sandviç-ELISA yöntemi (BTLab, Katalog No: E3160Hu, Lot: 202404006) kullanılarak belirlendi. Serum Endokan değerlerinin belirlenmesinde kit prosedürüne uygun hareket edildi. Serum Endokan konsantrasyonlarının belirlenmesinde standart grafiği kullanıldı (Şekil 7). Sonuçlar ng/L olarak verildi ve %CV değeri %11 olarak bulundu.



Şekil 7. Endokan standart grafiği

3.2.7. Serum İnterlökin-6 (IL-6) Değerlerinin Ölçümü

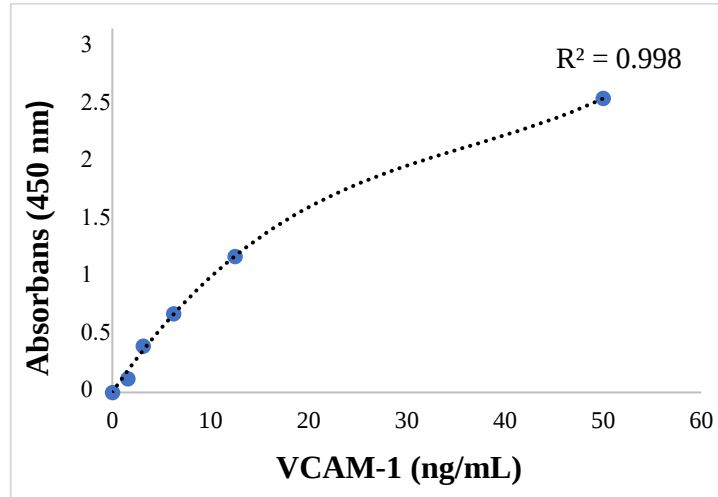
IL-6 değerleri sandviç-ELISA yöntemi (ELK Biotechnology, Katalog No: ELK1156, Lot: 27027104) kullanılarak belirlendi. IL-6 değerlerinin belirlenmesinde kit prosedürüne uygun hareket edildi. IL-6 konsantrasyonlarının belirlenmesinde standart grafiği kullanıldı (Şekil 8). Sonuçlar pg/mL olarak verildi ve %CV değeri %2.25 olarak bulundu.



Şekil 8. IL-6 standart grafiği

3.2.8. Serum VCAM-1 Değerlerinin Ölçümü

VCAM-1 değerleri sandviç-ELISA yöntemi (ELK Biotechnology, Katalog No: ELK1256, Lot: 27027250) kullanılarak belirlendi VCAM-1 değerlerinin belirlenmesinde kit prosedürüne uygun hareket edildi. VCAM-1 konsantrasyonlarının belirlenmesinde standart grafiği kullanıldı (Şekil 9). Sonuçlar ng/mL olarak verildi ve %CV değeri %2.14 olarak bulundu.



Şekil 9. VCAM-1 standart grafiği

3.3. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM Statistics) 26 programında değerlendirildi. Parametrelerin gruplardaki normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmede One Sample Kolmogrov Smirnov testi kullanıldı. İki değişkene sahip ve normal dağılıma uyan parametreler için Independent Sample- T testi uygulandı. Elde edilen sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde belirtildi. İki değişkene sahip ve normal dağılıma uymayan parametreler için Mann Whitney- U testi uygulandı. Elde edilen sonuçlar Medyan [çeyrekler açıklığı (IQR), (%25-75 Çeyreklikler)] şeklinde belirtildi. İki den fazla değişkene sahip normal dağılıma uymayan parametreleri karşılaştırmak için “Kruskall Wallis” testi, İki den fazla değişkene sahip normal dağılıma uyan parametreleri karşılaştırmak için “Tek Yönlü ANOVA” testi uygulandı. Grup içerisinde; İki değişkene sahip normal dağılıma uyan parametreleri değerlendirmek için “Tukey veya Tamhane” uygulandı. Normal dağılıma uymayan parametrelerde Spearman Korelasyon testi uygulanırken normal dağılıma uyan parametreler için Pearson korelasyon testi uygulandı. ROC analizi MedCalc 23.0.9 programı üzerinden gerçekleştirildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Normolipidemik ve Dislipidemik Bireylere Ait Antropometrik Ölçümler, Lipit, Lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, Endotelyal Kaynaklı Faktörler ve İnflamatuvar Parametreler

Çalışma grubu normolipidemik ve dislipidemik olma durumlarına göre incelendiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 3'te gösterildi. Antropometrik ölçümlerden yaş, bel ve bel/kalça oranında iki grup arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0.05$); cinsiyet, ağırlık, boy, BKİ, kalça değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). İnsülin, HOMA-IR ve ALT düzeyleri için gruplar arasında anlamlı bir artış bulunurken SKB, DKB, glukoz, AST, BUN ve kreatinin değerleri için anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) Lipit parametrelerinden TK ve TG konsantrasyonları gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterdi (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$). LDL-K ve HDL-K için gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Endotel fonksiyonla ilişkili olan oxLDL, sLOX-1, CD36, Endokan, IL-6, VCAM-1 ve CRP parametrelerinde gruplar arası anlamlı bir artış bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$).

Tablo 3. Normolipidemik ve dislipidemik bireylerde antropometrik ölçümler, lipit, lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelyal kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametrelerin düzeyleri

	Normolipidemik n=39	Dislipidemik n=118	p
Cinsiyet	20/19	51/67	0.417
Yaş (yıl)	44 [32-50]	48 [42-52]	0.006*
Ağırlık (kg)	74 [67-86]	80 [72-87]	0.077*
Boy (cm)	169 ± 0.1	168 ± 0.1	0.609
BKİ (kg/cm²)	26.4 [24.1-29.3]	27.5 [25.4-30.4]	0.088*
Bel (cm)	88.7 ± 11.4	94.2 ± 11.1	0.009
Kalça (cm)	105 [96-110]	105 [101-110]	0.302*

Tablo 3. (Devam)

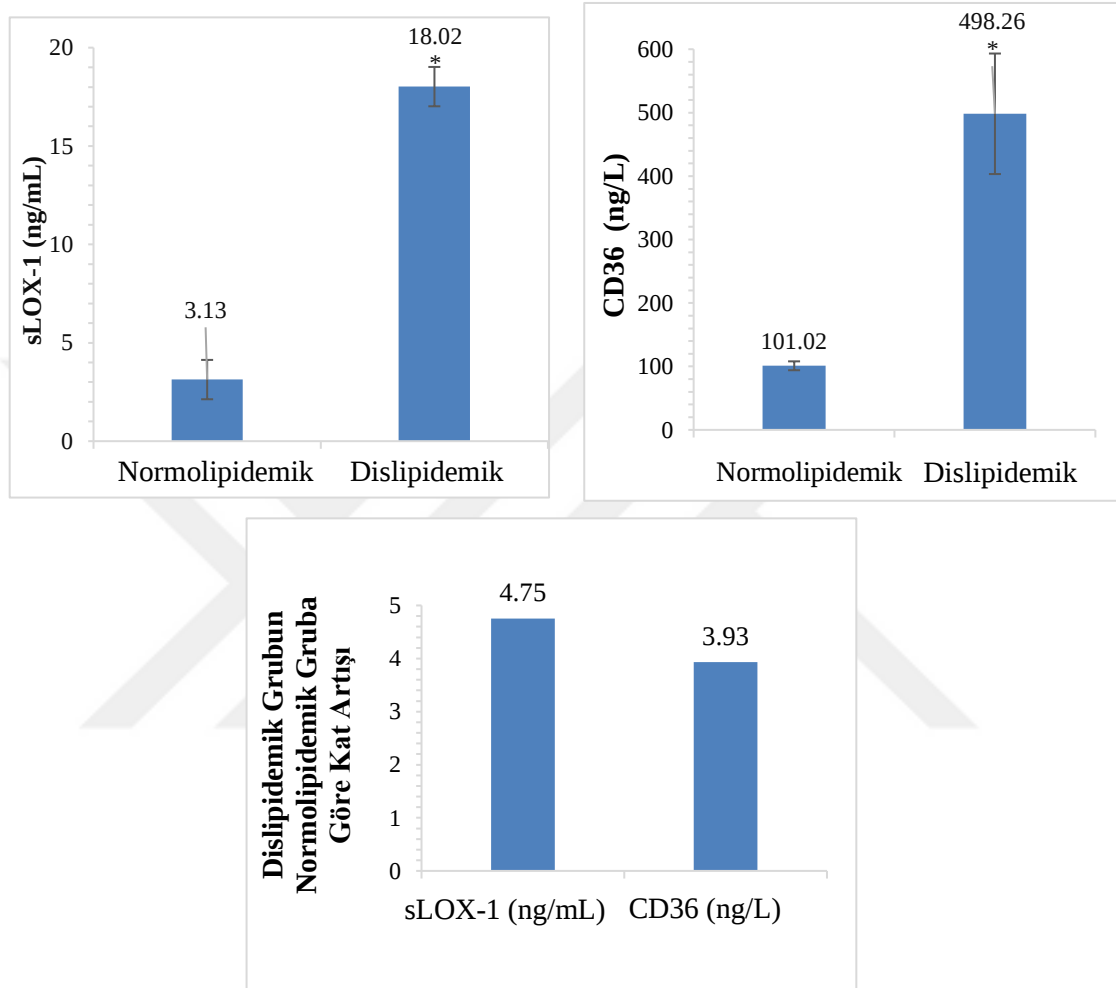
Bel/Kalça	0.84 [0.82-0.91]	0.9 [0.84-0.94]	0.005*
SKB (mmHg)	120 [110-130]	120 [116-131]	0.155*
DKB (mmHg)	80 [70-85]	80 [75-90]	0.157*
Glukoz (mg/dL)	87 [81-94]	90 [83-97]	0.153*
İnsülin (µIU/mL)	5.2 [3.1-10.1]	7.9 [4.6-12.6]	0.011*
HOMA- IR	1.2 [0.6-2.1]	1.7 [1.1-2.9]	0.004*
ALT (U/L)	17 [12-25]	24 [18-33]	0.001*
AST (U/L)	20 [18-23]	21 [19-26]	0.072*
BUN (mg/dL)	12 [10-15]	12 [11-15]	0.689*
Kreatinin (mg/dL)	0.80 [0.64-0.96]	0.80 [0.70-0.97]	0.460*
TK (mg/dL)	162 ± 24.6	224 ± 34.3	0.0001
LDL-K (mg/dL)	110 ± 22.6	158 ± 29.3	0.0001
TG (mg/dL)	78 [54-97]	158 [116-210]	0.0001*
HDL-K (mg/dL)	48 [43-56]	51 [44-60]	0.168*
oxLDL (pg/mL)	123 ± 22.6	167 ± 38.6	0.0001
sLOX-1 (ng/mL)	3.2 [2.4-3.9]	15.7 [12.7-20.1]	0.0001*
CD36 (ng/L)	98.1 [62.2-128]	470 [357-581]	0.0001*
Endokan (ng/L)	254 [207-373]	1208 [860-1494]	0.0001*
VCAM-1 (ng/mL)	7.7 [6.4-8.7]	32.5 [19.7-51.4]	0.0001*
IL-6 (pg/mL)	55.3 [53.3-58.4]	127 [98.9-204]	0.0001*
CRP (mg/L)	1.0 [0.5-1.5]	1.9 [1.1-4.0]	0.0001*

p*; "Mann-Whitney U" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

p; "Independent Sample T" testine göre ve sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verildi.

Normolipidemik ve dislipidemik grupların serum LOX-1 ve CD36 seviyeleri ile standart hata çubuğu ve ilgili gruplar arasındaki kat artışı Şekil 10'da gösterilmiştir.

sLOX-1 ve CD36 Kat Artışının Hesaplanması = [(Dislipidemik Bireylerde Ortalama sLOX-1 ve CD36 Seviyeleri) – (Normolipidemik Bireylerde Ortalama sLOX-1 ve CD36 Seviyeleri) / (Normolipidemik Bireylerde Ortalama sLOX-1 ve CD36 Seviyeleri)]



Şekil 10. Dislipidemik bireylerde normolipidemik bireylere göre ortalama sLOX-1 ve CD36 seviyeleri ve kat artışları [*Normolipidemik gruba göre artış görüldü (p<0.05).]

4.2. Hiperkolesterolemik ve Normokolesterolemik Bireylere Ait Antropometrik Ölçümler, Lipit, Lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, Endotelial Kaynaklı Faktörler ve İnflamatuvar Parametreler

Çalışmaya katılan bireylerin kolesterol değerlerine göre oluşturulan gruplar Tablo 4'te gösterildi. Gruplar arasında katılımcıların cinsiyet, yaş ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulundu (p<0.05). Ağırlık, boy, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı, SKB, DKB değerleri, insülin, HOMA-IR, ALT, AST, BUN, kreatinin ve CRP

düzeyleri arasında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Lipit ve lipoprotein parametrelerinden TG düzeyleri arasında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). TK ($p=0.0001$), LDL-K ($p=0.0001$) ve HDL-K ve serum oxLDL düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). sLOX-1, CD36, IL-6, VCAM-1, Endokan parametrelerinin her biri için ($p=0.0001$) gruplar arasında anlamlı bir artış bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4. Normokolesterolemik (NK) ve hiperkolesterolemik (HK) bireylerde antropometrik ölçümler, lipit, lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametrelerin düzeyleri

	NK (n=78)	HK (n=79)	P
Cinsiyet	29/49	42/37	0.045*
Yaş (yıl)	46 [34-51]	49 [42-53]	0.029*
Ağırlık (kg)	80 ± 11.5	77 ± 13.8	0.201
Boy (cm)	169 [162-178]	168 [160-174]	0.191*
BKI (kg/cm²)	27.7 [25.6-30.5]	26.8 [24.7-30.2]	0.406*
Bel (cm)	96 [85-101]	93 [86-99]	0.389*
Kalça (cm)	107 [101-110]	104 [100-109]	0.094*
Bel/Kalça	0.90 [0.83-0.92]	0.89 [0.83-0.94]	0.510*
SKB (mmHg)	120 [113-132]	120 [112-130]	0.855*
DKB (mmHg)	80 [74-90]	80 [74-90]	0.658*
Glukoz (mg/dL)	87 [80-94]	91 [84-100]	0.005*
İnsülin (µIU/mL)	6.4 [3.5-11.2]	7.9 [4.7-12.6]	0.313*
HOMA-IR	1.4 [0.7-2.2]	1.7 [1.1-2.9]	0.090*
ALT (U/L)	22 [15-30]	22 [16-31]	0.804*
AST (U/L)	21 [18-24]	21 [18-25]	0.819*
BUN (mg/dL)	12 [10-15]	13 [11-15]	0.511*
Kreatinin (mg/dL)	0.83 [0.67-1.0]	0.79 [0.70-0.92]	0.372*
TK (mg/dL)	175 ± 24	241 ± 26	0.0001
LDL-K (mg/dL)	120 ± 23	171 ± 23	0.0001
TG (mg/dL)	143 [78-174]	151 [94-195]	0.174*

Tablo 4. (Devam)

HDL-K (mg/dL)	45 [42-51]	55 [48-63]	0.0001*
oxLDL (pg/mL)	128 [111-155]	166 [147-198]	0.0001*
sLOX-1 (ng/mL)	6.1 [3.2-11.0]	17.4 [14.3-24.2]	0.0001*
CD36 (ng/L)	289 [95.9-358]	531 [451-664]	0.0001*
Endokan (ng/L)	449 [253-857]	1415 [1108-1602]	0.0001*
VCAM-1 (ng/mL)	10.5 [7.7-16.7]	43.6 [32.4-57.5]	0.0001*
IL-6 (pg/mL)	77.6 [55.2-95.7]	189 [126-210]	0.0001*
CRP (mg/L)	1.3 [0.8-3.7]	1.9 [1.0-3.6]	0.106*

p*; "Mann-Whitney U" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

p; "Independent Sample T" testine göre ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verildi.

4.3. Hipertrigliseridemik ve Normotrigliseridemik Bireylere Ait Antropometrik Ölçümler, Lipit, Lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, Endotelyal Kaynaklı Faktörler ve İnflamatuvar Parametreler

Çalışmaya grubunun trigliserit değerlerine göre oluşturulan gruplar Tablo 5'te gösterildi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı, SKB, DKB değerleri arasında anlamlı bir artış bulundu ($p<0.05$). Aynı çalışma grubunun insülin, HOMA-IR ALT, AST, kreatinin ve CRP konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında boy, glukoz ve BUN düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında lipit ve lipoprotein parametrelerinden TG, TK, LDL-K, HDL-K ve serum oxLDL konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış bulundu. ($p<0.05$). Aynı çalışma grubunda sLOX-1, CD36, IL-6, VCAM-1, Endokan parametrelerinin her biri için ($p=0.0001$) gruplar arasında anlamlı bir artış bulundu ($p<0.05$).

Tablo 5. Normotrigliseridemik (NTG) ve hipertrigliseridemik (HTG) bireylerde antropometrik ölçümler, lipit, lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36 endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametrelerin düzeyleri

	NTG (n=78)	HTG (n=79)	P
Cinsiyet	46/32	25/54	0.001*
Yaş (yıl)	44 [35-51]	48 [42-53]	0.035*
Ağırlık (kg)	74 ± 13.5	83 ± 10.3	0.0001
Boy (cm)	165 [160-173]	170 [163-177]	0.090*
BKI (kg/cm²)	26.1 ± 4.9	28.9 ± 3.4	0.0001
Bel (cm)	88.4 ± 11.8	97.1 ± 9.3	0.0001
Kalça (cm)	104 [97-110]	107 [102-112]	0.004*
Bel/Kalça	0.85 [0.81-0.91]	0.91 [0.87-0.94]	0.0001*
SKB (mmHg)	120 [110-130]	125 [120-136]	0.005*
DKB (mmHg)	80 [70-90]	80 [80-90]	0.033*
Glukoz (mg/dL)	89 [84-98]	89 [81-96]	0.586*
İnsülin (µIU/mL)	5.8 [2.8-10.0]	9.2 [5.7-13.9]	0.0001*
HOMA-IR	1.4 [0.7-2.1]	1.9 [1.2-3.1]	0.0001*
ALT (U/L)	20 [13-25]	27 [19-36]	0.0001*
AST (U/L)	20 [18-23]	23 [19-27]	0.0001*
BUN (mg/dL)	12 [10-15]	12 [11-15]	0.948*
Kreatinin (mg/dL)	0.75 [0.67-0.94]	0.85 [0.72-0.99]	0.031*
TK (mg/dL)	195 ± 41	220 ± 39	0.0001
LDL-K (mg/dL)	136 ± 33	156 ± 33	0.0001
TG (mg/dL)	84 [65-106]	181 [158-232]	0.0001*
HDL-K (mg/dL)	52 [46-63]	47 [43-54]	0.001*
oxLDL (pg/mL)	141 ± 30	170 ± 35	0.0001
sLOX-1 (ng/mL)	6.8 [3.2-15.9]	15.4 [10.2-20.0]	0.0001*

Tablo 5. (Devam)

CD36 (ng/L)	248 [96.0-452]	478 [358-593]	0.0001*
Endokan (ng/L)	457 [237-1262]	1173 [702-1497]	0.0001*
VCAM-1 (ng/mL)	14.7 [7.7-32.7]	30.2 [16.4-56.2]	0.0001*
IL-6 (pg/mL)	90.1 [55.3-127]	188 [95.7-210]	0.0001*
CRP (mg/L)	1.2 [0.6-2.5]	2.2 [1.1-4.9]	0.0001*

p*; "Mann-Whitney U" testine göre ve sonuçlar medyan [Q1-Q3] (IQR-%25-75) şeklinde verildi.

p; "Independent Sample T" testine göre ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verildi.

4.4. Normokolesterolemik ve Hiperkolesterolemik Çalışma Grubunun Triglicerit Değerlerine Göre Antropometrik Ölçümler, Lipit, Lipoprotein, oxLDL, sLOX-1, CD36, Endotelial Kaynaklı Faktörler ve İnflamatuar Parametreler

Çalışma gruplarına ait antropometrik ve biyokimyasal bulgular Tablo 6'da verildi. Bireylerin boy, DKB, BUN ve kreatinin parametreleri arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Gruplar arasında yaşa göre anlamlı fark bulunurken bu fark NKNTG ile HKNTG ve NKNTG ile HKHTG grupları arasında görüldü. Gruplar arasında ağırlık bakımından anlamlı bir artış olduğu ve bu farkın NKNTG ile NKHTG, NKHTG ile HKNTG ve NKHTG ile HKHTG arasında olduğu görüldü ($p<0.05$). Gruplar arasında bel ölçüleri bakımından anlamlı bir artış görüldü ve bu fark NKNTG ile NKHTG, NKNTG ile HKHTG, NKHTG ile HKNTG ve HKNTG ile HKHTG arasında olduğu görüldü ($p<0.05$). Gruplar arasında BKİ ölçümleri bakımından NKHTG ile HKNTG ve HKNTG ile HKHTG arasında anlamlı bir fark görüldü ($p<0.05$). Kalça ölçümleri bakımından NKNTG ile NKHTG ve HKNTG ile HKHTG grupları arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$) Bel/kalça oranı gruplar arasında anlamlı bir artış gösterdi ve bu gruplar NKNTG ile NKHTG, HK NTG ile HKHTG, NKNTG ile HKHTG ve HKNTG ile HKHTG olarak bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında glukoz konsantrasyonları açısından anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Bu artışın NKNTG ile HKNTG ve NKHTG ile HKNTG grupları arasında olduğu görüldü. İnsülin konsantrasyonları gruplar arasında anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). Bu artışın NKNTG ile NKHTG, NKNTG ile HKHTG ve HKNTG ile HKHTG grupları arasında olduğu görüldü. HOMA-IR konsantrasyonları gruplar arasında anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). Bu artışın NKNTG ile NKHTG, NKNTG ile HKHTG ve HKNTG ile HKHTG grupları arasında

olduğu görüldü. ALT konsantrasyonları gruplar arasında anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). Bu artış NKNTG ile NKHTG, HKNTG ile HKHTG, NKNTG ile HKHTG ve HKNTG ile HKHTG grupları arasında gözlemlendi. AST konsantrasyonları ise HKNTG ile HKHTG, NKNTG ile HKHTG ve HKNTG ile HKHTG grupları arasında anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). CRP konsantrasyonları bakımından gruplar arasında anlamlı bir artış bulundu ($p<0.05$). Bu farkın NKNTG ile NKHTG, NKNTG ile HKHTG ve HKNTG ile HKHTG grupları arasında olduğu görüldü.

Total çalışma grubuna ait lipit, lipoprotein düzeyleri, oxLDL ve reseptörleri ile endotel fonksiyon parametreleri Tablo 7’de verildi. TK ve LDL-K konsantrasyonları her grup arasında anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). TG konsantrasyonları gruplar arasında anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$). Bu artış, NKNTG ile NKHTG, NKNTG ile HKNTG, HKNTG ile HKHTG, NKNTG ile HKHTG ve NKHTG ile HKNTG grupları arasında görüldü. Grupların HDL-K konsantrasyonları arasında anlamlı bir azalış görüldü ($p<0.05$). Bu azalmanın NKNTG ile NKHTG, NKNTG ile HKNTG, NKHTG ile HKNTG, NKHTG ile HKHTG, HKNTG ile HKHTG grupları arasında olduğu görüldü ($p<0.05$). oxLDL konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış bulundu ($p<0.05$). Bu artışın NKNTG ile NKHTG, NKNTG ile HKNTG, HKNTG ile HKHTG, NKHTG ile HKHTG ve HKNTG ile HKHTG grupları arasında olduğu görüldü. sLOX-1 konsantrasyonları arasında anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Bu artış NKNTG ile NKHTG, NKNTG ile HKNTG, NKHTG ile HKHTG, NKNTG ile HKHTG ve NKHTG ile HKNTG grupları arasında görüldü. CD36, Endokan, IL-6 ve VCAM-1 konsantrasyonları gruplar arasında anlamlı bir artış gösterdi ($p<0.05$) ve bu artış her grup arasında görüldü.

Tablo 6. Total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarına göre oluşturulan çalışma grubunun antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal bulguları

	Normokolesterolemik (TK<200) (n=78)		Hiperkolesterolemik (TK ≥200) (n=79)		
	NKNTG (n=39)	NKHTG (n=39)	HKNTG (n=39)	HKHTG (n=40)	p
Cinsiyet (K/E)	20/19	9/30	26/13	16/24	0.002*
Yaş (yıl)	44 [32-50]	47 [40-52]	49 [40-52] ^a	49 [43-56] ^a	0.024*

Tablo 6. (Devam)

Ağırlık (kg)	76 ± 13.4	84 ± 7.8 ^a	72 ± 13.4 ^b	82 ± 12.2 ^c	0.0001
Boy (cm)	168 ± 0.09	169 ± 0.09	165 ± 0.08	169 ± 0.09	0.141
BKİ (kg/cm²)	26.6 ± 3.7	29.1 ± 3.4	25.6 ± 5.8 ^b	28.7 ± 3.4 ^c	0.0001
Bel (cm)	89 ± 11.5	98 ± 8.3 ^a	88 ± 12.1 ^b	96 ± 10.2 ^{a, c}	0.0001
Kalça (cm)	105 [96-110]	108 [103- 114] ^a	102 [97- 108] ^b	106 [101-110]	0.009*
Bel/Kalça	0.84 [0.82-0.91]	0.9 [0.89- 0.94] ^a	0.87 [0.78-0.92] ^b	0.92 [0.86-0.95] ^{a, c}	0.0001*
SKB (mmHg)	120 ± 17.2	125 ± 13.1	120 ± 13.8	127 ± 14.2	0.046
DKB (mmHg)	80 [70-85]	80 [80-90]	80 [70-90]	80 [80-90]	0.191*
Glukoz (mg/dL)	87 [81-94]	87 [79-94]	92 [84-102] ^{a, b}	91 [85-97]	0.041*
İnsülin (uIU/mL)	5.3 [3.1-10.1]	7.8 [4.6-15.5] ^a	6.3 [2.7-9]	10.1 [6.4-13.8] ^{a, c}	0.002*
HOMA-IR	1.18 [0.64-2.1]	1.62 [0.93-2.92] ^a	1.42 [0.67-2.82]	2.43 [1.44-3.12] ^{a, c}	0.002*
ALT (U/L)	17 [12-25]	27 [20-36] ^a	22 [14-25] ^b	28 [16-34] ^{a, c}	0.0001*
AST (U/L)	20 [18-23]	22 [19-27]	19 [17-22] ^b	24 [20-27] ^{a, c}	0.008*
BUN (mg/dL)	12 [10-16]	12 [11-15]	12 [11-15]	13 [11-16]	0.932*
Kreatinin (mg/dL)	0.80 [0.64-0.96]	0.88 [0.71-1.0]	0.74 [0.67-0.87]	0.82 [0.72-0.93]	0.141*

p*; “Kruskal Wallis” testine göre ve ikili grup karşılaştırmaları “Mann-Whitney U” testine göre yapıldı.

p; ‘One-Way Anova’ testine göre ve ikili grup karşılaştırmaları ‘Tukey veya Tamhane’ne göre yapıldı.

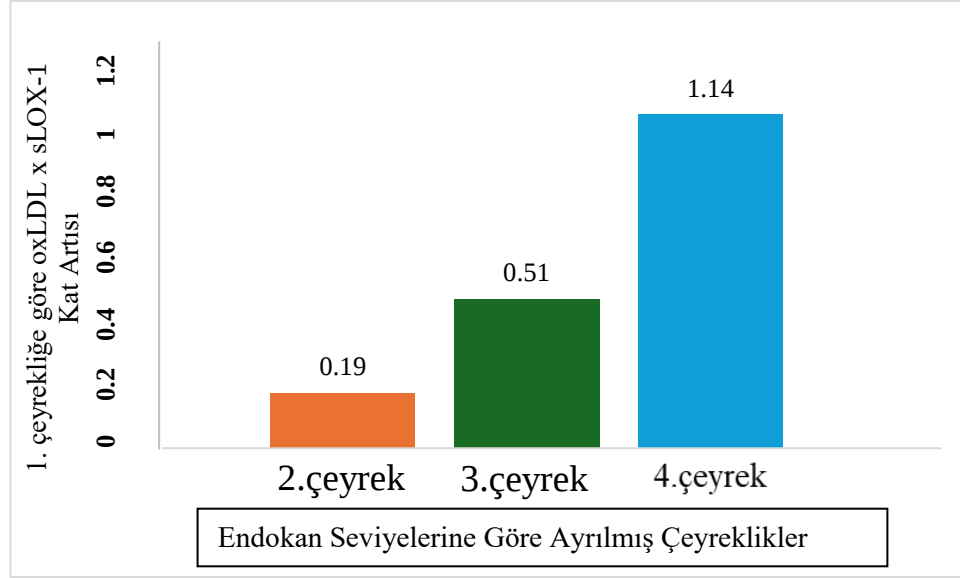
a; NKNTG’e göre anlamlı farklı, b; NKHTG’ye göre anlamlı farklı, c; HKNTG’e göre anlamlı farklıdır (p<0.05).

Tablo 7. Total çalışma grubuna ait lipid, lipoprotein düzeyleri, oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametrelerin düzeyleri

	HK (TK<200) (n=78)		HK (TK ≥200) (n=79)		
	NKNTG (n=39)	NKHTG (n=39)	HKNTG (n=39)	HKHTG (n=40)	p
TK (mg/dL)	162 ± 25	188 ± 16 ^a	230 ± 21.4 ^{a, b}	253 ± 25 ^{a, b, c}	0.0001
LDL-K (mg/dL)	110 ± 22.6	130 ± 18.4 ^a	161 ± 19.4 ^{a, b}	181 ± 22.8 ^{a, b, c}	0.0001
TG (mg/dL)	78 [54-97]	173 [157-210] ^a	94 [72-116] ^{a, b}	194 [158-247] ^{a, c}	0.0001*
HDL-K (mg/dL)	49± 8.8	44 ± 6.9 ^a	60 ± 11.6 ^{a, b}	53 ± 8.5 ^{b, c}	0.0001
oxLDL (pg/mL)	123 ± 22.6	151 ± 40.9 ^a	160 ± 24.6 ^a	189 ± 38.1 ^{a, b, c}	0.0001
sLOX-1 (ng/mL)	3.2 [2.5-3.9]	10.5 [8.4-16.2] ^a	15.8 [13.5-21.7] ^{a, b}	18.3 [14.5-25.4] ^{a, b}	0.0001*
CD36 (ng/L)	98.1 [62.2-128]	358 [345-381] ^a	451 [354-539] ^{a, b}	593 [531-775] ^{a, b, c}	0.0001*
Endokan (ng/L)	254 [207-373]	835 [475-1105] ^a	1259 [934-1490] ^{a, b}	1495 [1402-1953] ^{a, b, c}	0.0001*
VCAM-1 (ng/mL)	7.5 ± 1.7	17.0±5.7 ^a	33.5±9.8 ^{a, b}	59.1±16.5 ^{a, b, c}	0.0001
IL-6 (pg/mL)	55.3 [53.3-58.4]	95.7 [92.2-99.0] ^a	127 [117-135] ^{a, b}	209 [204-221] ^{a, b, c}	0.0001*
CRP (mg/L)	1.0 [0.5-1.5]	1.7 [1.1-6.3] ^a	1.5 [0.6-3.1]	2.2 [1.4-4.1] ^{a, c}	0.0001*

p*; “Kruskal Wallis” testine göre ve ikili grup karşılaştırmaları “Mann-Whitney U” testine göre yapıldı.
p; “One-Way Anova” testine göre ve ikili grup karşılaştırmaları “Tukey veya Tamhane”ne göre yapıldı.
a; NKNTG’e göre anlamlı farklı, b; NKHTG’ye göre anlamlı farklı, c; HKNTG’e göre anlamlı farklıdır (p<0.05).

Normolipidemik ve dislipidemik bireylerde endokan değerleri göz önüne alınarak çeyreklik dilimler oluşturulmuştur. oxLDL ve sLOX-1 seviyeleri için 1. çeyreklik ve diğer çeyreklikler arasındaki değişimler hesaplanmış ve bu iki değişim çarpılarak ortak bir kat elde edilmiş, Şekil 11’de verilmiştir (Endokan Seviyelerine Göre Ayrılmış Çeyrekliklerde 1. Çeyrekliğe göre oxLDL x sLOX-1 Kat Artışı = [Δ oxLDL/1.çeyreklik oxLDL seviyesi] x [Δ sLOX-1/1.çeyreklik sLOX-1 seviyesi]). oxLDL ve sLOX-1 seviyeleri endokan seviyeleriyle tutarlı olarak 1.çeyreklikten 4.çeyrekliğe kadar artış göstermiştir. oxLDL ve sLOX-1 düzeylerine bağlı kat artışı en az 1.çeyreklik ve 2.çeyreklik arasında bulunurken (0.19) en fazla 1.çeyreklik ve 4. çeyreklik arasında görülmüştür (1.14).



Şekil 11. Endokana göre ayrılmış çeyrekliklerde 1.çeyreklige göre oxLDL x sLOX-1 Kat artışı

4.5. Çalışmaya Katılan Bireylere Ait Korelasyon Bulguları

Çalışmaya katılan bireylerin (n=157) lipit, lipoprotein düzeyleri, oxLDL reseptörleri ve endotel fonksiyon belirteçleri ile serum oxLDL konsantrasyonları arasındaki korelasyon bulguları Tablo 8’de verildi. Serum sLOX-1 konsantrasyonları serum oxLDL, CD36, Endokan, IL-6 ve VCAM-1 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.48$, $p=0.0001$; $r=0.68$, $p=0.0001$; $r=0.66$, $p=0.0001$; $r=0.70$, $p=0.0001$; $r=0.72$, $p=0.0001$). Serum oxLDL konsantrasyonları sLOX-1, CD36, Endokan, IL-6 ve VCAM-1 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.48$, $p=0.0001$; $r=0.60$, $p=0.0001$; $r=0.48$, $p=0.0001$; $r=0.55$, $p=0.0001$; $r=0.60$, $p=0.0001$). Serum CD36 konsantrasyonları ile oxLDL, sLOX-1, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.60$, $p=0.0001$; $r=0.68$, $p=0.0001$; $r=0.75$, $p=0.0001$; $r=0.82$, $p=0.0001$; $r=0.86$, $p=0.0001$). Serum Endokan konsantrasyonları ile oxLDL, sLOX-1, CD36, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.48$, $p=0.0001$; $r=0.66$, $p=0.0001$; $r=0.75$, $p=0.0001$; $r=0.77$, $p=0.0001$; $r=0.79$, $p=0.0001$). Serum VCAM-1 konsantrasyonları ile oxLDL, sLOX-1, CD36, Endokan ve IL-6 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.55$, $p=0.0001$; $r=0.70$, $p=0.0001$; $r=0.82$, $p=0.0001$; $r=0.77$, $p=0.0001$; $r=0.91$, $p=0.0001$). Serum IL-6 konsantrasyonları ile oxLDL, sLOX-1, CD36,

Endokan ve VCAM-1 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.60$, $p=0.0001$; $r=0.72$, $p=0.0001$; $r=0.86$, $p=0.0001$; $r=0.79$, $p=0.0001$; $r=0.91$, $p=0.0001$).

Tablo 8. Total çalışma grubunda serum oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelyal kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxLDL (pg/mL)	CD36 (ng/L)	Endokan (ng/L)	VCAM-1 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)
sLOX-1 (ng/mL)	$r=0.48$ $p=0.049$	$r=0.68$ $p=0.0001$	$r=0.66$ $p=0.0001$	$r=0.70$ $p=0.0001$	$r=0.72$ $p=0.0001$
oxLDL (pg/mL)		$r=0.60$ $p=0.0001$	$r=0.48$ $p=0.0001$	$r=0.55$ $p=0.0001$	$r=0.60$ $p=0.0001$
CD36 (ng/L)			$r=0.75$ $p=0.0001$	$r=0.82$ $p=0.0001$	$r=0.86$ $p=0.0001$
Endokan (ng/L)				$r=0.77$ $p=0.0001$	$r=0.79$ $p=0.0001$
VCAM-1 (ng/mL)					$r=0.91$ $p=0.0001$

Dislipidemik grupta ($n=118$) serum oxLDL, sLOX-1, CD36, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 konsantrasyonlarının birbirleriyle ilişkili korelasyon bulguları Tablo 9’da verildi. Serum sLOX-1 konsantrasyonları ile oxLDL, CD36, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.18$, $p=0.049$; $r=0.27$, $p=0.003$; $r=0.31$, $p=0.0001$; $r=0.34$, $p=0.0001$; $r=0.38$, $p=0.0001$). Serum oxLDL konsantrasyonları ile sLOX-1, CD36, Endokan, IL-6 ve VCAM-1 parametreleri konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.18$, $p=0.049$; $r=0.41$, $p=0.0001$; $r=0.23$, $p=0.013$; $r=0.42$, $p=0.0001$; $r=0.39$, $p=0.0001$). Serum CD36 konsantrasyonları ile sLOX-1, oxLDL, Endokan, VCAM-1 ve IL- parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla; $r=0.28$, $p=0.003$; $r=0.41$, $p=0.0001$; $r=0.52$, $p=0.0001$; $r=0.63$, $p=0.0001$; $r=0.70$, $p=0.0001$). Serum Endokan konsantrasyonları ile sLOX-1, oxLDL, CD36, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.31$, $p=0.0001$; $r=0.23$, $p=0.013$; $r=0.52$, $p=0.0001$; $r=0.55$, $p=0.0001$; $r=0.62$, $p=0.0001$). Serum VCAM-1 konsantrasyonları ile sLOX-1, oxLDL, CD36, Endokan ve IL-6 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.34$, $p=0.0001$; $r=0.42$, $p=0.0001$; $r=0.63$, $p=0.0001$; $r=0.55$, $p=0.0001$; $r=0.83$, $p=0.0001$). Serum IL-6 konsantrasyonları ile sLOX-1, oxLDL, CD36, Endokan ve VCAM-1 parametreleri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.38$, $p=0.0001$; $r=0.39$, $p=0.0001$; $r=0.70$, $p=0.0001$; $r=0.62$, $p=0.0001$; $r=0.83$, $p=0.0001$).

Tablo 9. Dislipidemik grupta serum oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxLDL (pg/mL)	CD36 (ng/L)	Endokan (ng/L)	VCAM-1 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)
sLOX-1 (ng/mL)	r= 0.18 p= 0.049	r= 0.27 p= 0.003	r= 0.31 p= 0.0001	r= 0.34 p= 0.0001	r= 0.38 p= 0.0001
oxLDL (pg/mL)		r= 0.41 p= 0.0001	r= 0.23 p= 0.013	r= 0.42 p= 0.0001	r= 0.39 p= 0.0001
CD36 (ng/L)			r= 0.52 p= 0.0001	r= 0.63 p= 0.0001	r= 0.70 p= 0.0001
Endokan (ng/L)				r= 0.55 p= 0.0001	r= 0.62 p= 0.0001
VCAM-1 (ng/mL)					r= 0.83 p= 0.0001

Hiperkolesterolemik bireylerin (n=79) oxLDL reseptörleri ve endotel fonksiyon belirteçleri ile serum oxLDL konsantrasyonları arasındaki korelasyon bulguları Tablo 10'da verildi. Serum sLOX-1 konsantrasyonları ile oxLDL, CD36, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Serum oxLDL konsantrasyonları ile CD36, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon bulunurken (sırasıyla $r=0.40$, $p=0.0001$; $r=0.23$, $p=0.038$; $r=0.36$, $p=0.0001$; $r=0.32$, $p=0.004$) sLOX-1 konsantrasyonları ile korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Serum CD36 konsantrasyonları ile oxLDL, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenirken (sırasıyla $r=0.40$, $p=0.0001$; $r=0.30$, $p=0.007$; $r=0.36$, $p=0.0001$; $r=0.53$, $p=0.0001$) sLOX-1 konsantrasyonları ile korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Serum Endokan konsantrasyonları ile oxLDL, CD36, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon bulunurken (sırasıyla $r=0.23$, $p=0.038$; $r=0.30$, $p=0.007$; $r=0.26$, $p=0.019$; $r=0.41$, $p=0.0001$) serum sLOX-1 konsantrasyonları ile korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Serum VCAM-1 konsantrasyonları ile oxLDL, CD36, Endokan ve IL-6 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon bulunurken (sırasıyla $r=0.36$, $p=0.0001$; $r=0.36$, $p=0.0001$; $r=0.26$, $p=0.019$; $r=0.61$, $p=0.0001$) serum sLOX-1 ile arasında korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). Serum IL-6 konsantrasyonları ile oxLDL, CD36, Endokan ve VCAM-1 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon bulunurken (sırasıyla $r=0.32$, $p=0.004$; $r=0.36$, $p=0.0001$; $r=0.41$, $p=0.0001$; $r=0.61$, $p=0.0001$) serum sLOX-1 ile arasında korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 10. Hiperkolesterolemik grupta serum oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxLDL (pg/mL)	CD36 (ng/L)	Endokan (ng/L)	VCAM-1 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)
sLOX-1 (ng/mL)	r= 0.12 p= 0.305	r= 0.06 p= 0.615	r= 0.12 p= 0.308	r= 0.02 p= 0.908	r= 0.16 p= 0.153
oxLDL (pg/mL)		r= 0.40 p= 0.0001	r= 0.23 p= 0.038	r= 0.36 p= 0.0001	r= 0.32 p= 0.004
CD36 (ng/L)			r= 0.30 p= 0.007	r= 0.36 p= 0.0001	r= 0.53 p= 0.0001
Endokan (ng/L)				r= 0.26 p= 0.019	r= 0.41 p= 0.0001
VCAM-1 (ng/mL)					r= 0.61 p= 0.0001

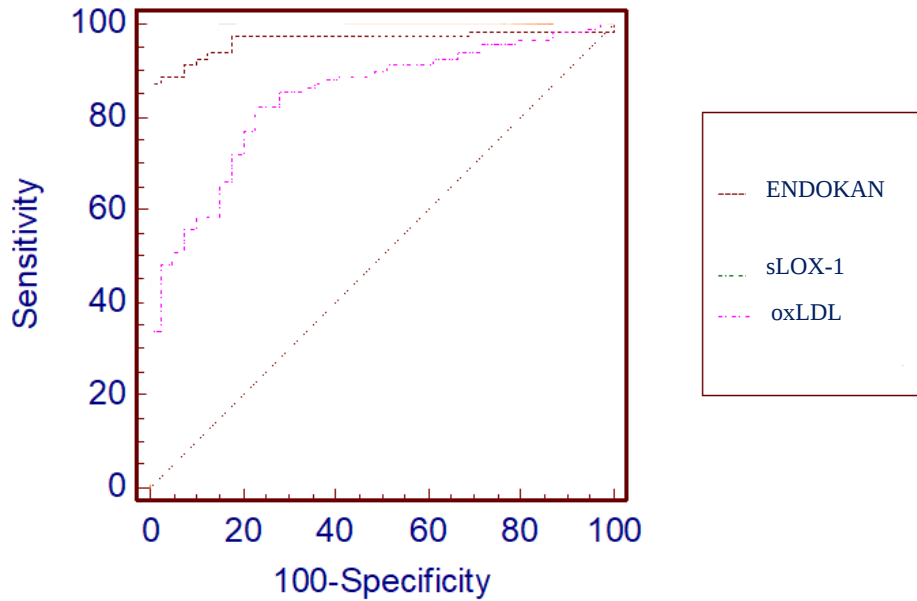
Hipertrigliseridemik bireylerin (n=79) oxLDL reseptörleri ve endotel fonksiyon belirteçleri ile serum oxLDL konsantrasyonları arasındaki korelasyon bulguları Tablo 11’de verildi. Serum sLOX-1 konsantrasyonları ile oxLDL, CD36, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (sırasıyla $r=0.30$, $p=0.008$; $r=0.39$, $p=0.0001$; $r=0.36$, $p=0.0001$; $r=0.45$, $p=0.0001$; $r=0.42$, $p=0.0001$). Serum oxLDL konsantrasyonları ile sLOX-1, CD36, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla $r=0.30$, $p=0.008$; $r=0.48$, $p=0.0001$; $r=0.28$, $p=0.012$; $r=0.49$, $p=0.0001$; $r=0.37$, $p=0.0001$). Serum CD36 konsantrasyonları ile sLOX-1, oxLDL, Endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla $r=0.39$, $p=0.0001$; $r=0.48$, $p=0.0001$; $r=0.70$, $p=0.0001$; $r=0.74$, $p=0.0001$; $r=0.35$, $p=0.002$). Serum Endokan konsantrasyonları ile sLOX-1, oxLDL, CD36, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon bulunurken (sırasıyla $r=0.36$, $p=0.0001$; $r=0.28$, $p=0.0001$; $r=0.70$, $p=0.0001$; $r=0.64$, $p=0.0001$; $r=0.65$, $p=0.0001$) gözlemlendi. Serum VCAM-1 konsantrasyonları ile sLOX-1, oxLDL, CD36, Endokan ve IL-6 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla $r=0.45$, $p=0.0001$; $r=0.49$, $p=0.0001$; $r=0.74$, $p=0.0001$; $r=0.64$, $p=0.0001$; $r=0.75$, $p=0.0001$). Serum IL-6 konsantrasyonları ile sLOX-1, oxLDL, CD36, Endokan ve VCAM-1 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla $r=0.42$, $p=0.0001$; $r=0.37$, $p=0.0001$; $r=0.35$, $p=0.002$; $r=0.65$, $p=0.0001$; $r=0.75$, $p=0.0001$).

Tablo 11. Hipertrigliseridemik grupta serum oxLDL, sLOX-1, CD36, endotelial kaynaklı faktörler ve inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon bulguları

Parametreler	oxLDL (pg/mL)	CD36 (ng/L)	Endokan (ng/L)	VCAM-1 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)
sLOX-1 (ng/mL)	r= 0.30 p= 0.008	r= 0.39 p= 0.0001	r= 0.36 p= 0.0001	r= 0.45 p= 0.0001	r= 0.42 p= 0.0001
oxLDL (pg/mL)		r= 0.48 p= 0.0001	r= 0.28 p= 0.012	r= 0.49 p= 0.0001	r= 0.37 p= 0.0001
CD36 (ng/L)			r= 0.70 p= 0.0001	r= 0.73 p= 0.0001	r= 0.35 p= 0.002
Endokan (ng/L)				r= 0.64 p= 0.0001	r= 0.65 p= 0.0001
VCAM-1 (ng/mL)					r= 0.75 p= 0.0001

4.6. Çalışmaya Ait ROC Analizi Bulguları

Normolipidemik (n=39) ve dislipidemik (n=118) çalışma gruplarında oxLDL, Endokan ve LOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri Şekil 12’de, ROC analiz sonuçları ise Tablo 12’de verilmiştir. sLOX-1 seviyelerinin AUC değeri daha yüksek bulunmuştur.

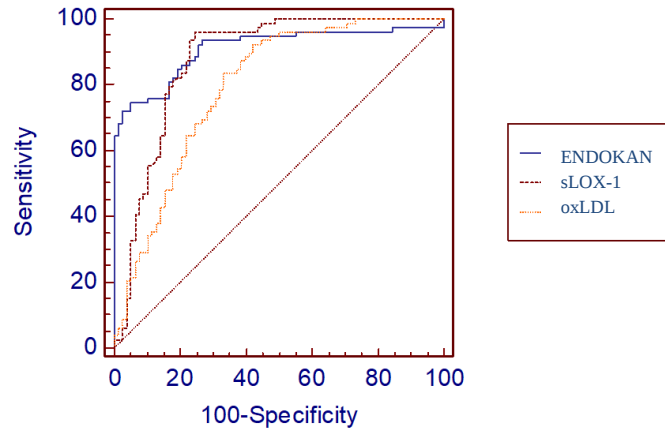


Şekil 12. Normolipidemik ve dislipidemik gruplar için oxLDL, Endokan ve sLOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri

Tablo 12. Normolipidemik ve dislipidemik gruplar için ROC analizi

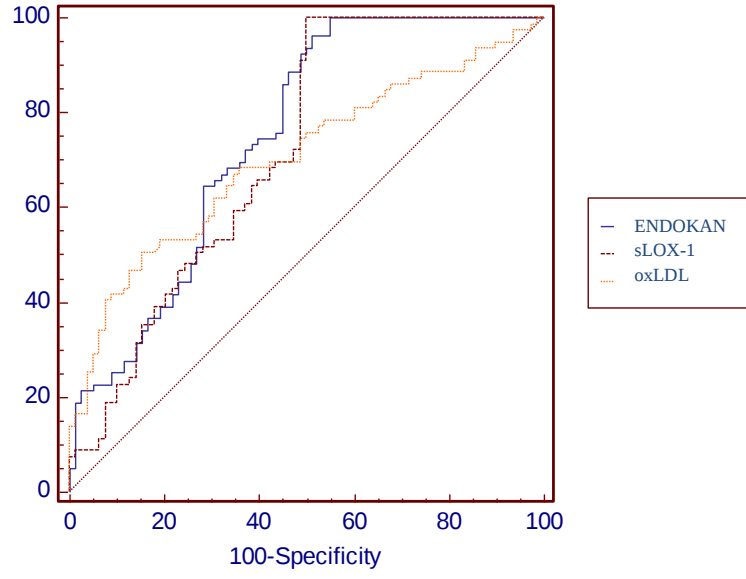
	AUC (95 % CI)	Sensitivity	Specificity	Cutoff	p
oxLDL	0.842 (0.776-0.896)	82.20 (74.1-88.6)	76.92 (60.7- 88.8)	>134.8	0.0001
sLOX-1	1.000 (0.977-1.000)	100.00 (96.9-100.0)	100.00 (90.9 – 100.00)	>5.71	0.0001
Endokan	0.966 (0.924- 0.988)	87.29 (79.9 -92.7)	100.00 (90.9 – 100.00)	>482.17	0.0001

Normokolesterolemik (n=78) ve hiperkolesterolemik (n=79) çalışma gruplarında oxLDL, Endokan ve sLOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri Şekil 13'te, ROC analiz sonuçları ise Tablo 13'te verilmiştir. Endokan seviyelerinin AUC değeri daha yüksek bulunmuştur.

**Şekil 13.** NK ve HK gruplar için oxLDL, Endokan ve sLOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri**Tablo 13.** Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik gruplar için ROC analizi

	AUC (95 % CI)	Sensitivity	Specificity	Cutoff	p
oxLDL	0.795 (0.723-0.855)	83.54 (73.5 – 90.9)	66.67 (55.1- 76.9)	>142.58	0.0001
sLOX-1	0.878 (0.816-0.925)	96.20 (89.3-99.2)	75.64 (64.6 – 84.6)	>10.56	0.0001
Endokan	0.911 (0.855- 0.950)	72.15 (60.9-81.7)	97.44 (91.0 – 99.6)	>1201.23	0.0001

Normotrigliseridemik (n=78) ve hipertrigliseridemik (n=79) çalışma gruplarında oxLDL, Endokan ve sLOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri Şekil 14'te, ROC analiz sonuçları ise Tablo 14'te verilmiştir. Endokan seviyelerinin AUC değeri daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 14. NTG ve HTG gruplar için oxLDL, Endokan ve sLOX-1 parametrelerine ait ROC eğrileri

Tablo 14. Normotrigliseridemik ve hipertrigliseridemik gruplar için ROC analizi

	AUC (95 % CI)	Sensitivity	Specificity	Cutoff	p
oxLDL	0.701 (0.623-0.771)	50.63 (39.1-62.1)	68.62 (74.7-91.8)	>166.27	0.0001
sLOX-1	0.718 (0.641-0.787)	100.00 (95.4-100.0)	50.00 (38.5-61.5)	>5.71	0.0001
Endokan	0.749 (0.674-0.815)	96.20 (89.3-99.2)	48.72 (37.2-60.3)	>403.74	0.0001

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dislipidemi, AS gelişimindeki önemli risk faktörlerinden biri olup TK ve TG seviyelerinin tek başına veya kombine olarak yüksek seviyeleri ile karakterizedir (5, 32, 33). Dislipidemi içerisinde AS gelişimi ile ilişkisi en çok incelenen yüksek TK ve LDL-K seviyelerini içeren hiperkolesterolemidir. Ancak diğer dislipidemik durumların katkısı da hiç azımsanmayacak düzeydedir (34). Dolaşımdaki artmış aterojenik lipoproteinler veya bunların modifiye (oxLDL gibi) formları, AS gelişim sürecinde hasara uğramış endotelden kolaylıkla geçer ve subendotelyal alana ulaşarak köpük hücre oluşumuna katılırlar (39). Bu süreçte katkısı olabileceği ortaya konulan birçok yeni mekanizma tanımlanmıştır. Bu mekanizmalardan biri de endotelde veya makrofajlarda sentezlenip salgılanan LOX-1 reseptörlerinin oxLDL ile oluşturdıkları biyokimyasal etkileşimlerdir (55).

oxLDL ve sLOX-1 ilişkisinin ASKVH gelişimindeki rolünü inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur ancak özellikle farklı dislipidemik özellik taşıyan bireylerde endotel disfonksiyonu ile ilişkilerinin değerlendirilmesi yönündeki çalışma eksikliği bulunmaktadır. Bundan dolayı yapılan bu tez çalışması ilerideki çalışmalara yön vermesi ve tedavi hedeflerine ışık tutması bakımından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya katılan bireyler ilk olarak normolipidemik (n=39) ve dislipidemik (n=118) olarak sınıflandırıldı ve değerlendirildi. Antropometrik ölçümlerden yaş, bel ve bel/kalça oranı iki grup arasında anlamlı fark gösterdi ($p<0.05$). Cinsiyet, ağırlık, boy, BKİ, kalça, SKB, DKB ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.417$, $p=0.077$, $p=0.609$, $p=0.088$, $p=0.302$, $p=0.155$, $p=0.157$) (Tablo 3). 2018 yılında Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dislipidemik grupta sağlıklı bireylere göre yaş ortalamalarının yüksek olduğu ve iki grup arası anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (106). Biyokimyasal parametrelerden ise insülin ve ALT iki grup arasında anlamlı bir artış bulundu. İnsülin fizyolojik koşullar altında; kalp, iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu dahil olmak üzere birçok dokuda metabolik substratların kullanımını uyarırken artmış seviyelerinin lipid metabolizmasında anormalliklere sebep olarak dislipidemi ve artmış KVVH riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (107). Antropometrik ölçümler bakımından bireyler NK (n=78) ve HK (n=79) olarak incelendiğinde cinsiyet ve yaş gruplar arası anlamlı bir fark gösterirken diğer parametreler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Çalışmaya katılan bireyler NTG (n=78) ve HTG (n=79) olarak incelendiğinde ise Qui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer olarak yaşın yükselmesi ile birlikte artan trigliserid konsantrasyonlarında

ağırlığın ve buna bağlı olarak BKİ ve bel çevresinin arttığı görülmüştür (108). Kalça, bel/kalça oranı da aynı şekilde iki grup arasında anlamlı bir artış göstermiştir (Tablo 5). Aynı grupta biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde insülin, HOMA-IR, ALT, AST ve kreatinin seviyeleri anlamlı bir artış göstermiştir. Bireyler dördü gruplara göre değerlendirildiğinde yaş, ağırlık ve buna bağlı olarak da BKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı arasında gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

Lipit ve lipoprotein parametreleri ilk olarak normolipidemik ($n=39$) ve dislipidemik ($n=118$) grupta incelenmiştir. Dislipidemi kan lipit ve lipoprotein seviyelerinin anormal yüksekliği veya düşüklüğünü kapsamaktadır. TK, LDL-K, TG seviyeleri normolipidemik gruba göre anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0.05$) HDL-K değerleri dislipidemik grupta hafif artmış ancak bu artış anlamlı bulunmamıştır ($p=0.168$). Bireyler NK ve HK olarak incelendiğinde TK, LDL-K, TG ve HDL-K konsantrasyonları hiperkolesterolemik grupta artış göstermiş ancak bu artış TG seviyeleri bakımından anlamlı bulunmamıştır ($p=0.174$). Birçok çalışma, yüksek plazma LDL-K seviyelerinin aterosklerotik plakların başlaması ve gelişmesiyle sonuçlandığını tespit etmiştir. Bu durum aterosklerozla ilişkili hastalık riskini artırmakta ve kardiyovasküler hastalık yüküne katkıda bulunmaktadır (109). Bulduğumuz sonuçlara benzer olarak Marcio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artan TK seviyelerinde LDL-K, TG ve HDL-K konsantrasyonları da artmış ancak TG seviyelerindeki artış anlamlı bulunmamıştır (110). TK seviyelerinin anlamlı olarak artmasının HDL-K konsantrasyonlarını da artırdığı düşünülmüştür. Bireyler NTG ve HTG olarak değerlendirildiğinde artan TG konsantrasyonlarında TK ve LDL-K seviyeleri anlamlı bir artış gösterirken HDL-K konsantrasyonları tam aksine anlamlı bir azalış göstermiştir. HTG'nin ASCVD için bir risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte, HTG sıklıkla düşük HDL-K seviyeleri ile ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (111). Luz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TG konsantrasyonlarına göre oluşturulan çeyrekliklerde HDL-K seviyelerinin de anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (112). Bireyler dördü gruplar halinde incelendiğinde TK, LDL-K, TG ve HDL-K seviyeleri anlamlı bir fark göstermiştir (Tablo 7). TK, LDL-K ve TG konsantrasyonlarının en yüksek değerinin HKHTG grubunda gözlenmesi lipid metabolizmasındaki anormalite TK ve TG konsantrasyonlarının birlikte artışının daha güçlü etki gösterdiğini düşündürmüştür. Aynı zamanda HDL-K seviyeleri NKNTG grubu göz önüne alınarak karşılaştırıldığında; yalnızca artmış TG seviyelerinin HDL-K seviyelerinde anlamlı bir azalmaya sebep olduğu diğer gruplarda ise eşlik eden yüksek TK seviyeleri ile birlikte HDL-K seviyelerinin de arttığı

görülmüş böylelikle TG seviyelerindeki artışın doğrudan HDL-K seviyelerinde azalmaya neden olduğu düşünülmüştür.

Dislipidemik bireylerden oluşturulan çalışma grubunun alt gruplarına lipit dağılımı olarak bakıldığında istenilen dağılım farklılıklarının elde edildiği görülmektedir. Bu tespitle değerlendireceğimiz oxLDL ve özellikle sLOX-1 düzeylerinin TG ve kolesterolden nasıl etkilenebileceğini görebilmek açısından önemlidir.

Normolipidemik (n=39) ve dislipidemik (n=118) bireylerde oxLDL konsantrasyonları karşılaştırıldığında dislipidemik grupta anlamlı bir artış görüldü (Tablo 3). oxLDL'nin yansıttığı lipit içeriği ve oksidatif özellikleriyle ateroskleroz gelişiminde birden fazla metabolik yola etki göstermesi sonucu uzun süredir yapılan çalışmalarla ASKVH gelişiminde bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (113). 2017 yılında yapılan bir meta analiz çalışmasına göre değerlendirilen 12 çalışmanın yarıdan fazlasında artmış oxLDL seviyeleri ASKVH riski ile ilişkili bulunmuştur (114). oxLDL'nin inflamasyon ve oksidatif stresi de yansıttığı düşünüldüğünde dislipidemik bireylerde artmış oxLDL seviyelerine yüksek CRP konsantrasyonlarının eşlik ettiği görülmektedir (Tablo 3). 2014 yılında 425 akut koroner hastasında gerçekleştirilen çalışmada artmış oxLDL seviyeleri ile hs-CRP seviyelerinin pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (115).

Çalışmamızda, HK bireylerde oxLDL konsantrasyonları NK bireylere göre anlamlı bir artış göstermiştir (Tablo 4). Aynı şekilde HTG bireylerde de oxLDL konsantrasyonları NTG bireylere göre anlamlı bir artış göstermiştir (Tablo 5) ($p<0.05$). oxLDL seviyelerinin yalnızca TG/TK yüksek gruplardaki artışına bakıldığında (Tablo 7) tek başına TK artışının yalnızca TG konsantrasyonları yüksek gruba göre oxLDL konsantrasyonlarını daha fazla artırdığı görülmüştür. Buradaki en güçlü etki; dörtlü grup karşılaştırılması sonucunda en yüksek oxLDL konsantrasyonlarının hem TK hem de TG seviyelerinin yüksek olduğu HKHTG grubunda gözlenmesidir. Bozulmuş TK ve TG metabolizmasına bağlı olarak artmış seviyelerinin birlikte görülmesinin LDL'nin oksidasyonu üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür. Bulduğumuz sonucu destekleyecek şekilde Holvoet ve arkadaşlarının yaptığı 1889 kişiden oluşan çalışmada oxLDL konsantrasyonlarına göre ayrılan beşte birlik dilimlerde; en yüksek oxLDL seviyelerinin görüldüğü grupta aynı şekilde TK ve TG seviyeleri de en yüksek şekilde bulunmuştur (116). Metabolik sendromlu 3987 kişiden oluşan bir başka çalışmada oxLDL konsantrasyonlara göre ayrılan çeyrekliklerde;

TK ve TG seviyeleri anlamlı olarak artmış ve dördüncü çeyreklikte en yüksek seviyede bulunmuştur (117).

oxLDL'nin birçok hücrede (makrofajlar, trombositler, VSMC) çöpçü reseptörleri bulunmaktadır. LOX-1 endotel hücrelerinde oxLDL için bulunan ana reseptör olarak işlev göstermektedir. Fizyolojik koşullar altında salgısı ve sentezi çok düşük olan LOX-1'in ASKVH sürecinde yükselen konsantrasyonları AS gelişiminde biyobelirteç olarak kullanımını önemli kılmaktadır (55). Li ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada sLOX-1 seviyelerinin koroner arter hastalarında anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir (118). Normolipidemik ve dislipidemik bireyler karşılaştırıldığında sLOX-1 konsantrasyonları dislipidemik grupta 5 kata yakın artış göstermiştir (Şekil 10). TK ve TG seviyelerinin anlamlı olarak yüksek, HDL-K seviyelerinin anlamlı düşük bulunduğu metabolik sendromlu bireylerde sLOX-1 seviyelerinin yüksek bulunduğu görülmüştür (119). HK/HTG bireylerde sLOX-1 konsantrasyonları NK/NTG bireylere göre anlamlı bir artış göstermiş ancak bu artış dislipidemik gruba göre daha düşük kalmıştır. Dislipidemik grupta artışın bu kadar net görülmesinin sebebinin hiçbir lipit-lipoprotein anormalisini dışlamadan daha fazla kişi sayısında incelenmesinin olduğu düşünülmüştür. 2016 yılında iskemik inme üzerine yapılan 500 kişilik çalışmada bireylerde dislipidemik yüzdenin ve TK seviyelerinin arttığı grupta sLOX-1 konsantrasyonlarının %8.2 arttığı görülmüştür (120). Bizim çalışmamızda ise bu artış yaklaşık %500 oranında bulunmuştur. Dörtlü grup incelememizde sLOX-1 düzeyleri hem kolesterol hem de TG düzeylerinin artışından belirgin etkilendiği ancak HKNTG grubunun NKHTG grubuna göre kontrolle karşılaştırıldığında daha anlamlı fark gösterdiği görülmektedir (Tablo7) ($p<0.05$). sLOX-1'in en yüksek seviyeleri oxLDL konsantrasyonlarında bulduğumuz sonuç ile tutarlı olarak TK ve TG konsantrasyonlarının birlikte yüksek olduğu HKHTG grubunda görülmüştür. Bu da bize önceden edindiğimiz bilgileri doğrular şekilde kademe kademe artan oxLDL konsantrasyonlarında sLOX-1 konsantrasyonlarının da aynı şekilde arttığını göstermektedir. 2023 yılında yapılan bir çalışmada sLOX-1 konsantrasyonlarına göre oluşturulan üçte birlik dilimler arasında oxLDL konsantrasyonunun en yüksek olduğu grupta aynı şekilde sLOX-1 konsantrasyonları da en yüksek seviyelerde bulunmuştur (121).

CD36, oxLDL için başta makrofajlar olmak üzere birçok hücre tipinde bulunan bir çöpçü reseptörüdür. AS sürecinde konsantrasyonlarının artması ile birçok çalışmaya konu olmuştur. Normolipidemik ve dislipidemik bireyler karşılaştırıldığında CD36

konsantrasyonları anlamlı bir şekilde artmıştır ($p<0.05$). LOX-1’de de görüldüğü gibi HK/HTG bireylerde CD36 konsantrasyonları NK/NTG bireylere göre anlamlı bir artış göstermiş ancak bu artış dislipidemik gruptan daha düşük bulunmuştur. Dörtlü grup karşılaştırmalarında CD36 seviyeleri anlamlı bir fark göstermiş ve en yüksek seviye HKHTG grubunda görülmüştür. sLOX-1 ve CD36 seviyelerindeki artışı daha iyi değerlendirmek adına Şekil 10 incelendiğinde dislipidemik bireylerde normolipidemik bireylere göre sLOX-1 ve CD36 seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bu artışa bakıldığında sLOX-1 seviyelerinin 4.75 kat, CD36 seviyelerinin ise 3.93 kat arttığı görülmüştür.

Bazal seviyeye göre sLOX-1 düzeylerinde gözlenen daha yüksek cevap ve oxLDL’nin LOX-1 için daha spesifik bir ligand olması bizleri oxLDL-LOX-1 ilişkisine daha fazla odaklamıştır. Farklı çalışmalarda farklı kitlerin kullanılması ve bunların farklı düzeyler sergilemesi nedeniyle oxLDL ve sLOX-1’in artış katlarının kullanılması çalışmaların karşılaştırılabilirliğini artıracakı düşünülmüştür.

AS süreçte artan oxLDL düzeyleri üzerinde endotel, makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücreleri gibi birçok hücrenin etkilendiği ve bunun sonucunda bu hücrelerde pro inflamatuvar IL-6 gibi sitokinlerin salgılandığı, bunların aynı zamanda endotel kaynaklı adezyon molekülleri (VCAM-1 gibi) salgılattığı yapılan birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Artan IL-6 seviyelerinin dolaşıma salınmasına cevap olarak karaciğerden CRP salgılanması görülmektedir. Endotel dokusunda oluşan hasar inflamasyona sebep olduğu için artmış CRP seviyeleri de bu tabloya eşlik edebilmektedir. Pawlak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak artış gösterdiği KVH sahip bireylerde endokan, VCAM-1 ve hs-CRP konsantrasyonları da anlamlı bir artış göstermiştir (122).

Endotelial disfonksiyon AS sürecinde görülen ilk cevaptır. Endotel hücreleri bunu birçok şekilde gösterir. Bu amaçla endotelial disfonksiyonu gösterebilecek birçok biyobelirteç literatürde değerlendirilmiştir. Endotelial nitrik oksit üretiminin azalması, adezyon moleküllerinin artmasını bunlar arasında sayabiliriz. Son yıllarda yapılan çalışmalarla endotelial hücre glikokaliks yapısının bozulmasıyla ortaya çıkan endokan, değerlendirilen önemli bir endotel kaynaklı biyobelirteçtir (123).

Serum endokan seviyeleri tek başına veya diğer belirteçlerle birlikte AS ve KVH’lar için önemlidir. Yaptığımız çalışmada normolipidemik ve dislipidemik bireyler karşılaştırıldığında endokan seviyeleri dislipidemik grupta anlamlı bir artış göstermiştir (Tablo 3). Endokan, endotel disfonksiyonun ilk belirteçlerinden biri olarak endotel hücreleri

tarafından üretilmektedir. Dislipidemi şemasıyla birlikte görülen lipit- lipoprotein anormallikleri endotelde hasara sebep olarak endokan sentezini artırmaktadır. HK/HTG bireylerde endokan konsantrasyonları NK/NTG bireylere göre anlamlı bir artış göstermiştir (Tablo 4 ve Tablo 5). Lipit düzeyleri açısından daha detaylı bir sonuç için çalışma grubuna ait gruplar incelendiğinde endokan seviyelerinin tek başına TK seviyelerinin yüksek olduğu HKNTG grubunda yalnızca TG seviyelerinin yüksek olduğu NKHTG grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 7). Kundi ve arkadaşlarının yaptığı 133 kişilik çalışmada artmış TK seviyelerinde endokan konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir (124). En yüksek endokan konsantrasyonları ise HKHTG grubunda görülmektedir (Tablo 7). oxLDL'nin endotel hücrelerinde ROS türlerini artırdığı ve inflamasyona sebep olduğu, bunun sonucunda endotel hücrelerinde endotelyal disfonksiyona yol açabileceği temel bilgisinden yola çıkarak oxLDL'nin en yüksek konsantrasyonda bulunduğu dislipidemik bireylerde endokan seviyelerinin de yüksek görülmesi tutarlı bir sonuçtur.

Literatürde oxLDL-sLOX-1 ve endokan üzerinden endotelal disfonksiyon ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışmaya katılan bireyler endokan seviyelerine göre çeyrekliklere ayrıldığında her bir çeyreklikte oxLDL ve LOX-1 seviyelerinin artış gösterdiği bulunmuştur. Endotel disfonksiyonuna etkileri incelenmek isteyen oxLDL ve sLOX-1 seviyelerinin her çeyreklikteki değişimleri hesaplanarak birbiri ile çarpılmış ve ortak bir kat elde edilmiştir (Şekil 11). oxLDL kat x sLOX-1 kat artışı 2. çeyreklikte 0.19, 3. çeyreklikte 0.51 ve en fazla 4. çeyreklikte 1.14 bulunmuştur. Dolayısıyla bu sonuç oxLDL ve sLOX-1'in artışının birlikte değerlendirilmesinin endotel disfonksiyonunu yansıtmada endokan seviyeleri ile güçlü bir ilişkide olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda oxLDL, sLOX-1, CD36, endokan, VCAM-1 ve IL-6 parametreleri arasındaki korelasyon bulguları total çalışma grubu, dislipidemik, HK ve HTG bireylerde incelenmiştir (Tablo 8-11). İncelenen tüm parametreler birbiri ile korelasyon göstermiştir ancak korelasyon analizi uygulanan birey sayısının artması ve çalışma grubunun bölünmeden incelenmesine bağlı olarak en yüksek korelasyonlar total çalışma grubunda gözlenmiştir (Tablo 8). Özellikle incelemek istediğimiz oxLDL-sLOX-1 ilişkisinin endokan seviyelerindeki etkisine baktığımızda sLOX-1 seviyelerinin endokan seviyeleri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bulundu ($r=0.66$ ve $p=0.0001$). Endotel disfonksiyonunu yansıtan

parametrelerden endokan ve VCAM-1 arasında güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.77$ ve $p=0.0001$). Ozer Yaman ve arkadaşlarının yaptığı 2023 yılındaki bir çalışmada da benzer olarak endokan ve VCAM-1 seviyeleri birbiri ile korele bulunmuştur ($r=0.65$ ve $p=0.005$) (100). Aynı şekilde 2015 yılında yayınlanan başka bir çalışmada da seviyeleri birbiri ile korele bulunmuştur ($r=0.55$, $p=0.0075$) (122). Elde edilen bu sonuçlar endokan ve VCAM-1 seviyelerinin birbiri ile güçlü bir ilişki içerisinde olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Dislipidemik, NTG ve HTG çalışma gruplarında sağlıklı gruplara göre uygulanan ROC analizlerinde, oxLDL, endokan ve sLOX-1 parametreleri değerlendirilmiştir (Tablo 12-14). AUC değerlerine göre yapılan incelemeler sonucunda dislipidemik bireylerde sLOX-1 parametresinin, NTG ve HTG bireylerde ise endokan parametresinin hasta gruplarını ayırt etmede önemli bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (Şekil 12-14).

Çalışma sonuçlarımızın genel bir değerlendirmesi yapıldığında değerlendirdiğimiz dört farklı çalışma grubunda da oxLDL, sLOX-1, CD36, IL-6, endokan ve VCAM-1 parametreleri birbiri ile anlamlı ilişkiler göstermiştir. oxLDL'ye daha spesifik bir reseptörü tanımlamada LOX-1'in öne çıktığı bulunan kat artışları ile görülmüştür. oxLDL ve sLOX-1 ilişkisinin endotel disfonksiyonunu yansıtan endokan ve VCAM-1 seviyeleriyle anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur; özellikle endokan çeyrekliklerinde hesaplanan oxLDL-sLOX-1 seviyelerindeki kat artışlarının bu sonucu doğrular nitelikte olduğu görülmüştür.

oxLDL-sLOX-1 ve endotel disfonksiyonu parametrelerini birlikte inceleyen bir çalışmaya rastlanmaması sebebiyle yapılan çalışma önemli bulunup sonuçların ileriki çalışmalara yön vermesi düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmadan yola çıkarak:

1. Çalışmada belirlenen çalışma grupları ve sayıları ile dislipidemik ve HK/HTG/kombine dislipidemik grupların lipit farklılıkları ile objektif gruplar oluşturulabildiği görülmektedir. Bu, incelenecek parametrelerin oluşturulan gruplarda daha net etkilerinin gösterilebilmesine olanak sağlamıştır.
2. Dislipidemik gruplarda lipit ve lipoprotein düzeyleri, oxLDL, sLOX-1, CD36 düzeyleri, inflamatuvar belirteçlerden IL-6 ve CRP seviyeleri, endotel disfonksiyonu için endokan ve VCAM-1 düzeylerinin sağlıklı gruba ve alt gruplara göre anlamlı değişim ortaya koyduğu gösterilmiştir.
3. Kombine dislipidemik bireylerde bu tabloların en yüksek değişikliği gösterdiği görülmüştür.

4. oxLDL ve sLOX-1 düzeyleri endotelyal disfonksiyon ile yakın ilişki göstermiştir.
5. oxLDL ve sLOX-1 düzeyleri ile dislipidemik bireylerin tedavi stratejisine katkısını değerlendirecek geniş çaplı ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.



6. KAYNAKLAR

1. Kim SJ, Mesquita FCP, Hochman-Mendez C (2023). New biomarkers for cardiovascular disease. *Texas Heart Institute Journal* 50(5): e238178.
2. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, Iluț S, Vlaicu SI (2021). Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(1): 207.
3. Alves-Silva JM, Zuzarte M, Girão H, Salgueiro L (2021). The role of essential oils and their main compounds in the management of cardiovascular disease risk factors. *Molecules (Basel, Switzerland)* 26(12): 3506.
4. Teo KK, Rafiq T (2021). Cardiovascular risk factors and prevention: A perspective from developing countries. *The Canadian Journal of Cardiology* 37(5): 733-743.
5. Du Z, Qin Y (2023). Dyslipidemia and cardiovascular disease: current knowledge, existing challenges, and new opportunities for management strategies. *Journal of Clinical Medicine* 12(1): 363.
6. Andersson NW, Corn G, Dohlmann TL, Melbye M, Wohlfahrt J, Lund M (2023). LDL-C reduction with lipid-lowering therapy for primary prevention of major vascular events among older individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 82(14): 1381–1391.
7. Jiang H, Zhou Y, Nabavi SM, Sahebkar A, Little PJ, Xu S, Weng J, Ge J (2022). Mechanisms of oxidized ldl-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9: 925923.
8. Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, Radak D, Mousa SA, Cenic Milosevic D, Jevremovic D, Isenovic ER (2015). Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 52(2): 70–85.
9. Luchetti F, Crinelli R, Nasoni MG, Benedetti S, Palma F, Fraternale A, Iuliano L (2021). LDL receptors, caveolae and cholesterol in endothelial dysfunction: oxLDLs accomplices or victims?. *British Journal of Pharmacology* 178(16): 3104–3114.
10. Wen SY, Zhi X, Liu HX, Wang X, Chen YY, Wang L (2024). Is the suppression of CD36 a promising way for atherosclerosis therapy?. *Biochemical Pharmacology* 219: 115965.

11. Michiels C (2003). Endothelial cell functions. *Journal of Cellular Physiology* 196(3): 430–443.
12. He Y, Liu T (2023). Oxidized low-density lipoprotein regulates macrophage polarization in atherosclerosis. *International Immunopharmacology* 120: 110338.
13. Feingold KR (2024). Introduction to Lipids and Lipoproteins. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, (Ed.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
14. Berberich AJ, Hegele RA (2022). A modern approach to dyslipidemia. *Endocrine Reviews* 43(4): 611–653.
15. Ma Z, Zhong J, Tu W, Li S, Chen J (2024). The functions of apolipoproteins and lipoproteins in health and disease. *Molecular Biomedicine* 5(1): 53.
16. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Jr Weisgraber KH (1984). Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *Journal of Lipid Research* 25(12): 1277–1294.
17. Bhargava S, de la Puente-Secades S, Schurgers L, Jankowski J (2022). Lipids and lipoproteins in cardiovascular diseases: a classification. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 33(6): 409–423.
18. Rahmany S, Jialal I (2023). Biochemistry, Chylomicron. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545157/>
19. Gugliucci A (2024). The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism. *Frontiers in Endocrinology* 14: 1322869.
20. Kareinen I (2015). Mast cells and HDL: studies on cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. Doctoral Thesis, Faculty Of Veterinary Medicine, Clinical Veterinary Medicine, University of Helsinki, Helsinki
21. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, Doran AC, Vickers KC (2019). The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR (Ed). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
22. Harvey RA, Ferrier, DR (2015). Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry. 5th ed Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2015. 231

23. Reckless JPD, Lawrence (2003). Hyperlipidemia. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition, 3183- 3192. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B012227055X006131>
24. Engelking RL (2015). VLDL, IDL, and LDL. Textbook of Veterinary Physiological Chemistry Third Edition, 416- 420. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123919090500657>
25. Zmysłowski A, Szterk A (2017). Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols. Lipids in Health and Disease 16(1): 188.
26. Reimund M, Dearborn AD, Graziano G, Lei H, Ciancone AM, Kumar A, Holewinski R, Neufeld EB, O'Reilly FJ, Remaley AT, Marcotrigiano J (2024). Structure of apolipoprotein B100 bound to the low-density lipoprotein receptor. Nature:10.1038/s41586-024-08223-0.
27. Venugopal SK, Anoruo M, Jialal I (2023). Biochemistry, Low Density Lipoprotein. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500010/>
28. Wang X, Wang L, Cao R, Yang X, Xiao W, Zhang Y, Ye P (2021). Correlation between small and dense low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in Beijing community population. Journal of Clinical Hypertension 23(2): 345–351.
29. Pelley JW (2007). Tissue biochemistry. Elsevier's Integrated Biochemistry, 179–190. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323034104500262>
30. Miida T, Hirayama S (2010). Pre β 1-HDL, a native lipid-poor HDL, and its potential as a new marker for HDL metabolism. The HDL Handbook Biological Functions and Clinical Implications, 243–259.
31. Heeren J, Scheja L (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. Molecular Metabolism 50: 101238.
32. Thongtang N, Sukmawan R, Llanes EJB, Lee ZV (2022). Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices. Preventive Medicine Reports 27: 101819.
33. Turner B (2010). Dyslipidemia. Annals of Internal Medicine 153(3): ITC2.

34. Opoku S, Gan Y, Fu W, Chen D, Addo-Yobo E, Trofimovitch D, Yue W, Yan F, Wang Z, Lu Z (2019). Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). *BMC Public Health* 19(1): 1500.
35. G Bereda (2022). Pathophysiology and Management of Dyslipidaemia. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* 43(2): 006869.
36. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 5(1): 56.
37. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douadi M, Baradaran A, Nasri H (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International Journal of Preventive Medicine* 5(8): 927–946.
38. Furie MB, Mitchell RN (2012). Plaque attack: one hundred years of atherosclerosis in The American Journal of Pathology. *The American Journal of Pathology* 180(6): 2184–2187.
39. Mallick R, Duttaroy AK (2022). Modulation of endothelium function by fatty acids. *Molecular and Cellular Biochemistry* 477(1): 15–38.
40. Lusta KA, Poznyak AV, Sukhorukov VN, Eremin II, Nadelyaeva II, Orekhov A N (2023). Hypotheses on atherogenesis triggering: Does the infectious nature of atherosclerosis development have a substruction?. *Cells* 12(5): 707.
41. Björkegren JLM, Lusis AJ (2022). Atherosclerosis: recent developments. *Cell* 185(10): 1630–1645.
42. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P, Picano E, Cortigiani L, Bevilacqua M, Milazzo L, Cusi D, Barlassina C, Sarzi-Puttini P, Turiel M (2010). From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmunity Reviews* 9(12): 830–834.
43. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL (2019). LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis. *Antioxidants* 8(7): 218.
44. Hartley A, Haskard D, Khamis R (2019). Oxidized ldl and anti-oxidized dl antibodies in atherosclerosis-novel insights and future directions in diagnosis and therapy<sup/>. *Trends in Cardiovascular Medicine* 29(1): 22–26.

45. Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV (2010). Oxidized ldl: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxidants Redox Signaling* 13(1): 39–75.
46. Yoshida H, Kisugi R (2010). Mechanisms of ldl oxidation. *Clinica Chimica Acta* 411(23–24): 1875–1882.
47. Zingg JM, Vlad A, Ricciarelli R (2021). Oxidized ldl as signaling molecules. *Antioxidants* 10(8): 1184.
48. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, Kashirskikh DA, Myasoedova VA, Gerasimova EV, Orekhov AN (2021). Overview of oxldl and its impact on cardiovascular health: focus on atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology* 11: 613780.
49. Binder CJ, Papac-Milicevic N, Witztum, JL (2016). Innate sensing of oxidation-specific epitopes in health and disease. *Nature Reviews Immunology* 16(8): 485–497.
50. Gąsecka A, Rogula S, Szarpak, Ł, Filipiak KJ (2021). LDL-cholesterol and platelets: Insights into their interactions in atherosclerosis. *Life* 11(1): 39.
51. Mushenkova NV, Bezsonov EE, Orekhova VA, Popkova TV, Starodubova AV, Orekhov AN (2021). Recognition of oxidized lipids by macrophages and its role in atherosclerosis development. *Biomedicines* 9(8): 915.
52. Duan H, Zhang Q, Liu J, Li R, Wang D, Peng W, Wu C (2021). Suppression of apoptosis in vascular endothelial cell, the promising way for natural medicines to treat atherosclerosis. *Pharmacological Research* 168: 105599.
53. Itabe H, Obama T (2023). The oxidized lipoproteins in vivo: Its diversity and behavior in the human circulation. *International Journal of Molecular Sciences* 24(6): 5747.
54. Cizek SM, Bedri S, Talusan P, Silva N, Lee H, Stone J R (2007). Risk factors for atherosclerosis and the development of preatherosclerotic intimal hyperplasia. *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of The Society For Cardiovascular Pathology* 16(6): 344–350.
55. Khan MA, Mohammad I, Banerjee S, Tomar A, Varughese KI, Mehta JL, Chandele A, Arockiasamy A (2023). Oxidized ldl receptors: A recent update. *Current Opinion in Lipidology* 34(4): 147–155.
56. Hang L, Zhou G, Song W, Tan X, Guo Y, Zhou B, Jing H, Zhao S, Chen L (2012). Pterostilbene protects vascular endothelial cells against oxidized low-density

- lipoprotein-induced apoptosis in vitro and in vivo. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death* 17(1): 25–36.
57. Yoshimoto R, Fujita Y, Kakino A, Iwamoto S, Takaya T, Sawamura T (2011). The discovery of LOX-1, its ligands and clinical significance. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 25(5): 379–391.
 58. Aoyama, T, Sawamura T, Furutani Y, Matsuoka R, Yoshida MC, Fujiwara H, Masaki T (1999). Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene. *The Biochemical Journal* 339 : 177–184.
 59. Bagheri B, Khatibian Feyzabadi Z, Nouri A, Azadfallah A, Mahdizade Ari M, Hemmati M, Darban M, Alavi Toosi P, Banihashemian SZ (2024). Atherosclerosis and Toll-Like Receptor4 (TLR4), Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein-1 (LOX-1), and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type9 (PCSK9). *Mediators of Inflammation* 2024: 5830491.
 60. Pirillo A, Catapano AL (2013). Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 as a biochemical marker for atherosclerosis-related diseases. *Disease Markers* 35(5): 413–418.
 61. Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, Sposito AC (2021). Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a cardiovascular risk Predictor: mechanistic insight and potential clinical use. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 41(1): 153–166.
 62. Pyrpyris N, Dimitriadis K, Beneki E, Iliakis P, Soulaïdopoulos S, Tsioufis P, Adamopoulou E, Kasiakogias A, Sakalidis A, Koutsopoulos G, Aggeli K, Tsioufis K (2024). LOX-1 receptor: A diagnostic tool and therapeutic target in atherogenesis. *Current Problems in Cardiology* 49: 102117.
 63. Lubrano V, Balzan S (2014). LOX-1 and ROS, inseparable factors in the process of endothelial damage. *Free Radical Research* 48(8): 841–848.
 64. Tam J, Thankam F, Agrawal DK, Radwan MM (2021). Critical role of LOX-1-PCSK9 axis in the pathogenesis of atheroma formation and its instability. *Heart, Lung & Circulation* 30(10): 1456–1466.

65. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita T (2001). Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21(6): 955–960.
66. Leonard J, Kepplinger D, Torres E, Hu CH, Veneziano R, Hoemann CD (2024). Comparative analysis of Lox-1 and CD36 expression in human platelets and on circulating microparticles during ARDS-induced coagulopathy. *Thrombosis Research* 244: 109202.
67. Rekhi UR (2024). Role of endothelial cell CD36 in atherosclerosis and fatty acid metabolism. Doctoral Thesis, University of Alberta Medical Sciences-Periodontology, Alberta
68. Shu H, Peng Y, Hang W, Nie J, Zhou N, Wang DW (2022). The role of CD36 in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research* 118(1): 115–129.
69. Ashaq MS, Zhang S, Xu M, Li Y, Zhao B (2024). The regulatory role of CD36 in hematopoiesis beyond fatty acid uptake. *Life Sciences* 339: 122442.
70. Tian K, Xu Y, Sahebkar A, Xu S (2020). CD36 in atherosclerosis: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Current Atherosclerosis Reports* 22(10): 59.
71. Ghosh A, Murugesan G, Chen K, Zhang L, Wang Q, Febbraio M, Anselmo RM, Marchant K, Barnard J, Silverstein RL (2011). Platelet CD36 surface expression levels affect functional responses to oxidized LDL and are associated with inheritance of specific genetic polymorphisms. *Blood* 117(23): 6355–6366.
72. Magwenzi S, Woodward C, Wraith KS, Aburima A, Raslan Z, Jones H, McNeil C, Wheatcroft S, Yuldasheva N, Febbraio M, Kearney M, Naseem KM (2015). Oxidized LDL activates blood platelets through CD36/NOX2-mediated inhibition of the cGMP/protein kinase G signaling cascade. *Blood* 125(17): 2693–2703.
73. Silverstein RL (2009). Inflammation, atherosclerosis, and arterial thrombosis: role of the scavenger receptor CD36. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76: S27–S30.
74. Wojtala M, Pirola L, Balcerzyk A (2017). Modulation of the vascular endothelium functioning by dietary components, the role of epigenetics. *BioFactors* 43(1): 5–16.

75. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F (2019). Vascular endothelial cell biology: An update. *International Journal of Molecular Sciences* 20(18): 4411.
76. Kurtoglu Gümüsel H, Çatakoğlu AB, Yıldırım Türk Ö, Yurdakul S, Helvacıoğlu F, Ziyrek M, Hanavdeloğulları R, Aytekin V, Aytekin S (2014). Relationship between endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors and the extent and severity of coronary artery disease. *Türk Kardiyoloji Dernegi* 42(5): 435–443.
77. Storch AS, De Mattos JD, Alves R, Galdino IDS, Rocha HNM (2017). Methods of endothelial function assessment: Description and applications. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 30(3): 262-273.
78. Khaddaj Mallat R, Mathew John C, Kendrick DJ, Braun AP (2017). The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 54(7-8): 458–470.
79. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ (2007). Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 115(10): 1285–1295.
80. Davignon J, Ganz P (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109: III27–III32.
81. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Lieti G, Viazzi F, Parati G (2022). Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. *Pediatric Nephrology* 37(3): 537–545.
82. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I (2013). The vascular endothelium and human diseases. *International Journal of Biological Sciences* 9(10): 1057–1069.
83. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A (2003). Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23(2): 168–175.
84. Endemann DH, Schiffrin EL (2004). Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology* 15(8): 1983–1992.
85. Frey RS, Ushio-Fukai M, Malik AB (2009). NADPH oxidase-dependent signaling in endothelial cells: role in physiology and pathophysiology. *Antioxidants & Redox Signaling* 11(4): 791–810.

86. Obeagu EI (2024). Adhesion molecules and endothelial dysfunction in Vaso-Occlusive Crisis. *Journal of General Medicine and Clinical Practice* 7(14).
87. Schram MT, Stehouwer CD (2005). Endothelial dysfunction, cellular adhesion molecules and the metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research* 37(1): 49–55.
88. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS (2001). A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation* 107(10): 1255–1262.
89. Ley K, Huo Y (2001). VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation* 107(10): 1209–1210.
90. Kong DH, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S (2018). Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer. *International Journal Of Molecular Sciences* 19(4): 1057.
91. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, Sanhueza-Olivares F, Guerrero-Moncayo A, Chiong M, Castro PF, García L, Gabrielli L, Corbalán R, Garrido-Olivares L, Lavandero S (2021). VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Molecular Basis of Disease* 1867(9): 166170.
92. Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H (2011). Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxidants & Redox Signaling* 15(6): 1607–1638.
93. Klisić A, Kavarić N, Spasojević-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljević J, Ninić A (2021). Serum endocan levels in relation to traditional and non-traditional anthropometric indices in adult population. *Journal of Medical Biochemistry* 40(1): 41–48.
94. Chen J, Jiang L, Yu XH, Hu M, Zhang YK, Liu X, He P, Ouyang X. (2022). Endocan: A key player of cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8: 798699.
95. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Cakar M, Kucuk U, Eksioglu M, Kurt YG (2014). Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(2): 291–296.

96. Klisic A, Patoulis D (2023). The role of endocan in cardiometabolic disorders. *Metabolites* 13(5): 640.
97. Bessa J, Albino-Teixeira A, Reina-Couto M, Sousa T (2020). Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 509: 310–335.
98. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP (2021). Endocan: a new marker of endothelial function. *Current Opinion in Cardiology* 36(4): 462–468.
99. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A (2015). Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease?. *Atherosclerosis* 243(1): 339–343.
100. Ozer Yaman S, Balaban Yucesan F, Orem C, Vanizor Kural B, Orem A (2023). Elevated circulating endocan levels are associated with increased levels of endothelial and inflammation factors in postprandial lipemia. *Journal of Clinical Medicine* 12(4): 1267.
101. Mandel A, Schwarting A, Cavagna L, Triantafyllis K (2022). Novel surrogate markers of cardiovascular risk in the setting of autoimmune rheumatic diseases: current data and implications for the future. *Frontiers in Medicine* 9: 820263.
102. Kang S, Kishimoto T (2021). Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Experimental & Molecular Medicine* 53(7): 1116–1123.
103. Hung MJ, Cherng, WJ, Hung MY, Wu HT, Pang JH (2010). Interleukin-6 inhibits endothelial nitric oxide synthase activation and increases endothelial nitric oxide synthase binding to stabilized caveolin-1 in human vascular endothelial cells. *Journal of Hypertension* 28(5): 940–951.
104. Oh JW, Van Wagoner NJ, Rose-John S, Benveniste EN (1998). Role of IL-6 and the soluble IL-6 receptor in inhibition of VCAM-1 gene expression. *Journal of Immunology* 161(9): 4992–4999.
105. Villar-Fincheira P, Sanhueza-Olivares F, Norambuena-Soto I, Cancino-Arenas N, Hernandez-Vargas F, Troncoso R, Gabrielli L, Chiong M (2021). Role of interleukin-6 in vascular health and disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*: 8.

106. Liu X, Yu S, Mao Z, Li Y, Zhang H, Yang K, Zhang H, Liu R, Qian X, Li L, Bi R, Wang C (2018). Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors in Chinese rural population: The Henan rural cohort study. *Lipids in Health and Disease* 17(1): 119.
107. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 17(1): 122.
108. Sun Q, Du L, Ren Q, Zhu G, Zhang B, Su A, Wu S, Chen S (2024). Hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, body mass index, and the risk of Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 69(9): 3413–3425.
109. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, Liu G, Wang Q, Tian K, Lim KS, Charles CJ, Zhang J, Tang J (2022). The functional role of lipoproteins in atherosclerosis: Novel directions for diagnosis and targeting therapy. *Aging and Disease* 13(2): 491–520.
110. Miname MH, Ribeiro MS 2nd, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, Rochitte CE, Santos RD (2010). Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 213(2): 486–491.
111. Subramanian S (2024). Hypertriglyceridemia: pathophysiology, role of genetics, consequences, and treatment. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR (Ed), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326743/>
112. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Jr Lemos P, Chagas AC (2008). High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics* 63(4): 427–432.
113. Hong CG, Florida E, Li H, Parel PM, Mehta NN, Sorokin AV (2023). Oxidized low-density lipoprotein associates with cardiovascular disease by a vicious cycle of atherosclerosis and inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9:1023651.
114. Gao S, Zhao D, Wang M, Zhao F, Han X, Qi Y, Liu J (2017). Association between circulating oxidized LDL and atherosclerotic cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *The Canadian Journal of Cardiology* 33(12): 1624–1632.

115. Zhang YC, Tang Y, Chen Y, Huang XH, Zhang M, Chen J, Sun YG, Li YG (2014). Oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein have combined utility for better predicting prognosis after acute coronary syndrome. *Cell Biochemistry and Biophysics* 68(2): 379–385.
116. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR Jr (2008). Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA* 299(19): 2287–2293.
117. Hurtado-Roca Y, Bueno H, Fernandez-Ortiz A, Ordovas JM, Ibañez B, Fuster V, Rodriguez-Artalejo F, Laclaustra M (2017). Oxidized LDL is associated with metabolic syndrome traits independently of central obesity and insulin resistance. *Diabetes* 66(2): 474–482.
118. Li B, Zhang LH, Yang XG, Liu XT, Ren YG (2010). Serum sLOX-1 levels are associated with the presence and severity of angiographic coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Clinical and Investigative Medicine* 33(6) : E398–E404.
119. Puttaruk P, Pipatsatitpong D, Siripurkpong P (2015). Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in metabolic syndrome. *Asian Biomedicine* 9(5): 675–682.
120. Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Fujita Y, Kakino A, Nakai M, Toyoda K, Miyamoto Y, Minematsu K (2016). High levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in acute stroke: An age- and sex-matched cross-sectional study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 23(10): 1222–1226.
121. Florida EM, Li H, Hong CG, Ongstad EL, Gaddipati R, Sitaula S, Varma V, Parel PM, O'Hagan R, Chen MY, Teague HL, Playford MP, Karathanasis SK, Collén A, Mehta NN, Remaley AT, Sorokin AV (2023). Relationship of soluble lectin-like low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) with inflammation and coronary plaque progression in Psoriasis. *Journal of the American Heart Association* 12(22): e031227.
122. Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D (2015). Endocan--the new endothelial activation marker independently associated with soluble endothelial adhesion molecules in uraemic patients with cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry* 48(6): 425–430.

123. Liu S, Bai T, Feng J (2024). Endocan, a novel glycoprotein with multiple biological activities, may play important roles in neurological diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience* 16: 1438367.
124. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Karayigit O, Topcuoglu C, Kilinckaya MF, Kiziltunc E, Cetin M, Ornek E (2017). Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 68(1): 46–51.





EKLER

EK 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Hasta Gönüllü)

Araştırmanın Adı: Farklı Lipit İçerikli Dislipidemik Bireylerde Serum oxLDL ve sLOX-1 Düzeylerinin Endotel Disfonksiyonu ile İlişkisinin İncelenmesi.

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu bilimsel araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmanın amacının, farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde oxLDL, sLOX-1 ve CD36, Endokan ve VCAM-1 seviyelerinin belirlenmesi ve bu seviyelerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi olduğu tarafıma anlatıldı.

Araştırmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran gönüllü kişilerin yer alacağı bildirildi. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı **80 normokolesterolemik ve 80 hiperkolesterolemik birey** olmak üzere toplam **160 kişi** olacağı söylendi. Çalışmaya katılmak isteyen **hasta gönüllü kişilerin, farklı lipit içerikli dislipidemisi olan 18 yaş üstü bireylerden** oluşacağı belirtildi.

Hamileler, diabetes mellitus hastası, akut-kronik böbrek yetmezliği, karaciğer rahatsızlığı, başka endokrin ve metabolik bozukluk, kanser, sindirim-emilim bozukluğu olanlar, lipit düşürücü ilaç kullananlar, kronik alkol kullananlar ve aktif enfeksiyonu bulunanlar çalışmaya dahil edilmeyeceği tarafıma bildirildi.

Gönüllülerden açken (12 saatlik açlık) sabah 08:30-9:00 saatleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi kan alma ünitesinde kan örneklerinin alınacağı bildirildi. Yapılacak olan bu çalışmada benden bir kereliğine mahsus olmak üzere 4 tüp kan alınacağı, konu ile ilgili biyokimyasal analizler yapılacağı ve ilgili sonuçların tarafıma bildirileceği tarafıma anlatıldı. Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı ilaçların/besinlerin olmadığı söylendi. Bu araştırma kapsamında herhangi bir tedavi uygulanmayacağı belirtildi.

Araştırmaya katılımın isteğe bağlı olduğu ve istediğim zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkımı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı

EK 2. (Devam)

reddedebileceğimi veya araştırmadan çekilebileceğimi ve araştırmanın sağlığım üzerine herhangi bir tehlikesinin olmadığını biliyorum.

Bana ait tüm tıbbi ve kimlik bilgilerin gizli tutulacağı ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgilerimin verilmeyeceği, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla benim veya yasal temsilcimin söz konusu erişime izin vermiş olacağı belirtildi.

Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlanması söz konusu olmadığı, ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçların gelecekte başka insanların yararına kullanılabileceği ve doğrudan yarar görmeyi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesini beklememek gerektiği tarafıma bildirildi. Araştırma konusu ile ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyecek yeni bilgiler elde edildiğinde benim veya yasal temsilcimin zamanında bilgilendirileceği belirtildi.

Araştırma sonuçlarının, eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sırasında araştırma ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkisi olan herhangi bir sağlık sorunu olduğunda bu sorunun giderileceği güvencesi verildi. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığı ve araştırma için öngörülen sürenin 12 ay olduğu bana söylendi. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde Prof. Dr. Asım ÖREM ve Yüksek Lisans Öğrencisi Ceren PEKŞEN'e 5392217153 nolu telefondan 24 saat ulaşabileceğimi biliyorum.

Kan alımı sırasında olası bir baygınlık durumunda araştırmaya katılımının sona ereceği ve araştırmaya devam etmem için ön görülen sürenin maksimum 10 dakika olacağı tarafıma bildirildi. Elde edilen biyolojik materyallerin analizlerinin yurtdışında yapılmayacağı belirtildi.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllülükle bu onamı verdim. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm

EK 2. (Devam)

soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

“Farklı Lipit İçerikli Dislipidemik Bireylerde Serum oxLDL ve sLOX-1 Düzeylerinin Endotel Disfonksiyonu ile İlişkisinin İncelenmesi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
AYDINLATAN HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		
GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK 3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği (Sağlıklı Gönüllü)

Araştırmanın Adı: Farklı Lipit İçerikli Dislipidemik Bireylerde Serum oxLDL ve sLOX-1 Düzeylerinin Endotel Disfonksiyonu ile İlişkisinin İncelenmesi.

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu bilimsel araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmanın amacının, farklı lipit içerikli dislipidemik bireylerde oxLDL, sLOX-1 ve CD36, Endokan ve VCAM-1 seviyelerinin belirlenmesi ve bu seviyelerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi olduğu tarafıma anlatıldı.

Araştırmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran gönüllü kişilerin yer alacağı bildirildi. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı **80 normokolesterolemik ve 80 hiperkolesterolemik birey** olmak üzere toplam **160 kişi** olacağı söylendi. Çalışmaya katılmak isteyen **sağlıklı gönüllü kişilerin, farklı lipit içerikli dislipidemisi olmayan 18 yaş üstü bireylerden** oluşacağı belirtildi.

Hamileler, diabetes mellitus hastası, akut-kronik böbrek yetmezliği, karaciğer rahatsızlığı, endokrin ve metabolik bozukluk, kanser, sindirim-emilim bozukluğu olanlar, lipit düşürücü ilaç kullananlar, kronik alkol kullananlar ve aktif enfeksiyonu bulunanlar çalışmaya dahil edilmeyeceği tarafıma bildirildi.

Gönüllülerden açken (12 saatlik açlık) sabah 08:30 saatinde KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi kan alma ünitesinde kan örneklerinin alınacağı bildirildi. Yapılacak olan bu çalışmada benden bir kereliğine mahsus olmak üzere 4 tüp kan alınacağı, konu ile ilgili biyokimyasal analizler yapılacağı ve ilgili sonuçların tarafıma bildirileceği tarafıma anlatıldı. Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı ilaçların/besinlerin olmadığı söylendi. Bu araştırma kapsamında herhangi bir tedavi uygulanmayacağı belirtildi.

Araştırmaya katılımın isteğe bağlı olduğu ve istediğim zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkımı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı

EK 3. (Devam)

reddedebileceğimi veya araştırmadan çekilebileceğimi ve araştırmamın sağlığım üzerine herhangi bir tehlikesinin olmadığını biliyorum.

Bana ait tüm tıbbi ve kimlik bilgilerin gizli tutulacağı ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgilerimin verilmeyeceği, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla benim veya yasal temsilcimin söz konusu erişime izin vermiş olacağı belirtildi.

Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlanması söz konusu olmadığı, ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçların gelecekte başka insanların yararına kullanılabileceği ve doğrudan yarar görmeyi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesini beklememek gerektiği tarafıma bildirildi. Araştırma konusu ile ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyecek yeni bilgiler elde edildiğinde benim veya yasal temsilcimin zamanında bilgilendirileceği belirtildi.

Araştırma sonuçlarının, eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sırasında araştırma ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkisi olan herhangi bir sağlık sorunu olduğunda bu sorunun giderileceği güvencesi verildi. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığı ve araştırma için öngörülen sürenin 12 ay olduğu bana söylendi. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde Prof. Dr. Asım ÖREM ve Yüksek Lisans Öğrencisi Ceren PEKŞEN'e 5392217153 nolu telefondan 24 saat ulaşabileceğimi biliyorum.

Kan alımı sırasında olası bir baygınlık durumunda araştırmaya katılımının sona ereceği ve araştırmaya devam etmem için ön görülen sürenin maksimum 10 dakika olacağı tarafıma bildirildi. Elde edilen biyolojik materyallerin analizlerinin yurtdışında yapılmayacağı belirtildi.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllülükle bu onamı verdim. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm

EK 3. (Devam)

soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

“Farklı Lipit İçerikli Dislipidemik Bireylerde Serum oxLDL ve sLOX-1 Düzeylerinin Endotel Disfonksiyonu ile İlişkisinin İncelenmesi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
AYDINLATAN HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		
GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ceren PEKŞEN
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum Tarihi :
Telefon (İş) :
E-Posta :
Yazışma Adresi (İş)

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2025
Lisans	Ankara Üniversitesi	2022
Lise	Kanuni Anadolu Lisesi	2017

YABANCI DİL

İngilizce

HOBİLER

1. Müzik dinlemek.